FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SCHOEN Eric

né le 2 Février 1942, à Alger (Algérie).

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

MALADIE DE KAHLER FAMILIALE.
RAPPEL DES DONNÉES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES A PROPOS D'UNE OBSERVATION PERSONNELLE.

Président : Mr. G. MANIGAND, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SCHOEN Eric

né le 2 Février 1942, à Alger (Algérie).

Interne des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

MALADIE DE KAHLER FAMILIALE.
RAPPEL DES DONNÉES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES A PROPOS D'UNE OBSERVATION PERSONNELLE.

Président : Mr. G. MANIGAND, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS ET A MA FEMME

Avec toute mon affection
et ma reconnaissance.

A MON FILS ET A MES FRERES

A MES AMIS

A Messieurs les Docteurs P. REHFELD et G. KOPILOFF

Avec mes remerciements pour
leur aide précieuse dans la
recherche de certains docu-
ments.

A Monsieur le Professeur G. MANIGAND

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et m'a fait l'honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma gratitude pour son aide précieuse et sa compréhension.

A Monsieur le Professeur M. DEPARIS

Qui m'a accueilli comme
Externe dans son Service.

En témoignage de ma res-
pectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur F. DELBARRE

Qui m'a instruit par son remarquable enseignement rhumatologique.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

EXTERNAT

- Monsieur le Docteur MICHON
- Monsieur le Professeur LEREBOULLET
- Monsieur le Professeur KREIS
- Monsieur le Docteur BOUVIER
- Monsieur le Professeur DEPARIS
- Monsieur le Professeur LIEVRE

INTERNAT

. de la circonscription de Paris :

- Monsieur le Docteur LAMBERT
  Centre Hospitalier de Montreuil
- Monsieur le Docteur ROMEO
  Centre Hospitalier de Montreuil

. de Paris :

- Monsieur le Professeur P. UHRY
  Hôpital de la Pitié.

MALADIE DE KAHLER FAMILIALE

RAPPEL DES DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

A PROPOS D'UNE OBSERVATION PERSONNELLE

PLAN D'ÉTUDE

- Introduction.
- Historique.
- Observations personnelles.
- Rappel des observations de la littérature.
- Commentaires.
- Données synthétiques.
- Conclusions.

INTRODUCTION

Quatre noms résument l'histoire du myélome ; ce sont ceux de BENCE JONES (1845), RUSTIZKY (1873), VON KAHLER (1889) et WRIGHT en 1900.

Cette maladie générale d'expression clinique protéiforme, caractérisée par une prolifération tumorale des plasmocytes de la moelle osseuse (d'où le nom de plasmocytome) et un syndrome dysglobulinémique particulier, a vu sa fréquence augmenter sans doute à cause d'une meilleure connaissance de l'affection. En effet, longtemps considérée comme exceptionnelle (0,03 % des cancers, selon GESCHICKTER et COPELAND), elle représente environ 16 % de l'ensemble des tumeurs du tissu réticulo-endothélial et lymphoïde (GILLIAM) et 34 % des tumeurs osseuses primitives (DAHLIN).

Maladie de l'âge mûr essentiellement, avec un maximum de fréquence se situant entre 50 et 70 ans, la prédominance masculine est classique.

Biologiquement et chimiquement, le myélome a grandement bénéficié de deux épreuves permettant d'apprécier et de classer le déséquilibre protidique : l'électrophorèse et surtout l'immuno-électrophorèse sériques et urinaires.

L'électrophorèse libre, sur papier ou en gel d'amidon (plus précise), est hautement évocatrice dans la plupart des cas (75 à 85 %). L'onde myélomateuse réalise un pic aigu constant et permanent durant toute l'évolution de la maladie, dont la mo-

bilité électrophorétique permet d'isoler plusieurs types :

- les myélomes de type gamma sont les plus fréquents (60 à 72 % des cas) ;

- les myélomes de type bêta représentent 41 % des cas de WUHRMAN et WUNDERLY ;

- des formes à "dysprotidémie complexe" ont même été publiées.

L'immuno-électrophorèse a permis une analyse beaucoup plus fine de la dysglobulinémie monoclonale et d'établir ainsi le type immunochimique de l'anomalie sérique observée. Il existe ainsi 4 types de myélome, selon la relation antigénique de la paraprotéine avec les immunoglobulines normales : IgG (60 %), IgA (39 %), IgD (1 %), IgE ou IgND (un seul cas décrit en 1967). Chaque immunoglobuline, normalement constituée de 4 chaînes polypeptidiques identiques 2 à 2, appelées chaînes lourdes et chaînes légères, reliées entr'elles par des ponts disulfures, possède de multiples propriétés, notamment une activité anticorps, de par l'existence de deux sites de combinaison antigénique, et des caractéristiques antigéniques, comme toutes les protéines. L'analyse a ainsi permis de constater qu'il existe des groupes spécifiques antigéniques dans les chaînes lourdes de chaque classe d'immunoglobulines G, A, D, qui sont respectivement : gamma, alpha, delta, et qu'il existe deux types antigéniques différents pour les chaînes légères appelées chaînes kappa et lambda, l'une ou l'autre étant associée à la chaîne lourde, mais jamais les deux types ensemble. C'est un type comparable aux chaînes légères qui constitue les protéines de BENCE JONES avec leur thermosolubilité classique, retrouvées dans les urines et le sérum d'un certain nombre de malades myélomateux, que ces protéines soient associées à une paraprotéine ou isolées.

Intéressants également sont les groupes antigéniques de spécificité génétique, dont deux seule-

ment ont été actuellement individualisés :

- un groupe Gm d'antigènes génétiquement contrôlés et caractérisant les chaînes gamma des IgG,

- et un groupe InV se trouvant uniquement sur les chaînes légères de type kappa des immunoglobulines.

Les progrès de nos connaissances dans les domaines immunologiques et génétiques peuvent permettre à l'avenir une étude moins imprécise d'un aspect très particulier et très rare de la maladie de Kahler : le myélome familial. En effet, à la lumière de ces observations, on est en droit de se demander s'il s'agit d'une simple coïncidence, aucun cas familial n'ayant été noté sur 550 malades atteints de myélome multiple authentique, réunis en 1958 à la Clinique Mayo, ou au contraire s'il existerait un facteur génétique transmissible qui, à la faveur d'une agression de quelconque nature, tels une affection osseuse ou ostéo-articulaire préexistante, un agent "cancérigène" promoteur, voire un traumatisme, se "révélerait" par un "emballement" de certaines cellules plasmocytaires dans leur élaboration protidique.

Nous envisagerons donc successivement, après un bref rappel historique :

- les observations de myélome familial jusqu'ici rapportées, à notre connaissance du moins, auxquelles nous ajoutons une observation personnelle, étudiée à l'Hôpital de Bicêtre, dans le Service du Professeur DEPARIS, qui nous a fait l'honneur de nous en confier les documents inédits, et à qui nous tenons à exprimer toute notre gratitude ;

- les points communs éventuels unissant ces cas entre eux et au sein d'une même famille ;

- enfin les rares anomalies du génotype et leur éventuelle fréquence dans le cadre du myélome familial.

HISTORIQUE

Jusqu'en 1954 et autant qu'il a pu être contrôlé, aucune incidence familiale n'avait été réellement décrite :

- GESCHICKTER et COPELAND, qui ont recueilli en 1926 tous les cas connus à cette date, en y ajoutant 13 cas traités par eux-mêmes (428 cas au total), n'en ont pas fait mention ; certes, ils citent tout au plus DORNVICK, qui avait observé un myélome chez un patient dont le frère, déjà rapporté par STOKNIS et KÜHNE, semblait souffrir de la même affection. MEYERDING avait également décrit un cas dont la tante du patient, non examinée, avait souffert d'une fracture pathologique de jambe... Mais les deux cas sont pauvrement documentés. Il n'est pas permis d'affirmer, d'autre part, si le rapport de LIMARZI concernant la survenue d'un myélome chez deux membres de la même famille a trait à l'un des exemples ci-dessus mentionnés ou à une observation personnelle. D'autres auteurs, comme BAYRD et HECK (88 cas en 1947), ADAMS et coll. (61 cas en 1949), ainsi que SNAPPER et coll., à l'occasion d'importantes études, n'en parlent pas davantage.

C'est à MANDEMA et WILDERVANCK que revient le mérite d'avoir isolé, en 1954, deux cas de myélome ayant intéressé deux soeurs âgées respectivement de 63 et 65 ans. Ultérieurement, quelques cas sont à nouveau relevés dans la littérature :

- En 1956, NADEAU, MAGALINI et STEFANINI rapportent les cas d'un père de 58 ans, de son fils

et de sa fille, tous trois frappés de myélome, et signalent en outre une dysglobulinémie isolée chez une seconde fille.

- En 1958, HERRELL, RUFF et BAIRD ont observé deux frères atteints de myélome multiple et âgés de 53 et 55 ans.

- En 1959, CASTLEMAN rapporte le cas d'un malade myélomateux de 70 ans, dont le frère, simplement cité dans cette étude, est mort de la même affection. A la même époque, HIRSCH et SCHWARZ ont observé deux soeurs, âgées respectivement de 59 et 57 ans, atteintes de la maladie de Kahler.

- En 1961, D.I. MANSON rapporte une nouvelle observation familiale où deux soeurs, respectivement âgées de 76 et 67 ans, furent atteintes de cette maladie.

- En 1963, GROSSMAN L.A. cite le cas de deux frères frappés de myélome, âgés de 71 et 63 ans.

- En 1964, D.L. LEONCINI et KORNGOLD citent l'exemple de deux soeurs âgées de 60 et 67 ans et apportent, par une étude immunologique détaillée, une intéressante contribution au problème des formes familiales.

La même année, T.F. THOMAS rapporte le cas d'un frère et d'une soeur, âgés respectivement de 56 et 60 ans.

- En 1965, L.L. ALEXANDER et D.L. BENNINGHOFF relèvent le cas de myélome chez deux frères et une soeur.

- En 1967, R. ROBBINS et CLIFF rapportent le cas d'un myélome chez deux frères, dépisté respectivement en 1944 et 1947.

RECAPITULATIF

AUTEURS	CAS	NOMBRE	ANNEE
MANDEMA et WILDERVANCK	Deux soeurs	2	1954
NADEAU, MAGALINI et STEFANINI	Père, fils, fille	3	1956
HERRELL, RUFF, BAYRD	Deux frères	2	1958
BENJAMIN CASTLEMAN	Deux frères	2	1959
HIRSCH et SCHWARZ	Deux soeurs	2	1959
DORIS I. MANSON	Deux soeurs	2	1961
GROSSMAN	Deux frères	2	1963
LEONCINI, KORNGOLD	Deux soeurs	2	1964
THEODORE F. THOMAS	Un frère, une soeur	2	1964
ALEXANDER et BENNINGHOFF	Deux frères, une soeur	3	1965
ROBERT ROBBINS	Deux frères	2	1967
Pr. DEPARIS	Mère, fille	2	1968-1969

Ainsi, à notre connaissance, onze observations de maladie de Kahler familiale, englobant vingt-quatre malades, ont été jusqu'ici rapportées. A ce groupe, nous pouvons ajouter un douzième exemple, dont l'intérêt est d'avoir permis une étude immunologique et une étude caryotypique complètes.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous citerons tout d'abord deux observations recueillies dans le Service de Monsieur DEPARIS, de myélome ayant atteint respectivement la mère et la fille, âgées de 71 et 47 ans et hospitalisées à quelques mois d'intervalle.

OBSERVATION I

Madame S. G., âgée de 71 ans, vient consulter fin Juin 1968 pour une anémie à 2.200.000, avec fièvre à 38°, dyspnée d'effort, céphalées, insomnies nocturnes, asthénie, vertiges ..., signes fonctionnels dont elle souffrait depuis 3 ou 4 ans, avec majoration récente toutefois.

L'appétit est relativement bien conservé.

- Dans les antécédents, on note : des migraines tenaces depuis l'âge de 14 ans, des varices aux membres inférieurs, surtout à gauche, avec un certain degré de fragilité capillaire que l'on retrouve chez sa mère et sa fille, et depuis quelques années des manifestations rhumatismales mal définies ayant nécessité la prise de nombreux antalgiques et anti-inflammatoires, notamment de la delta-cortisone. Le contexte familial révèle que sa mère est décédée à l'âge de 43 ans d'un oedème aigu du poumon après de nombreuses crises subaiguës, que son père est décédé à 74 ans d'hypertension artérielle, que son mari est mort à 78 ans d'une défaillance cardiaque au cours d'une de ses nombreuses crises d'asthme, qu'un frère

est décédé d'un cancer du pancréas et enfin qu'une soeur est actuellement bien portante.

- En dehors des signes d'anémie se traduisant notamment par une discrète pâleur avec décoloration des conjonctives et de la muqueuse sublinguale, un discret souffle systolique de pointe, l'examen clinique est pauvre : l'aspect est bon; il n'existe ni hémorragies, ni saignement; la tension est stable; il n'y a pas d'hépatomégalie; la rate est, semble-t-il, normale quoique difficilement appréciable sous une certaine obésité de paroi ; pas d'adénopathie, ni de douleurs osseuses nettes spontanées ou provoquées ; l'examen neurologique et pulmonaire s'avère normal. Tout se résume donc à une anémie importante et fébrile avec son cortège fonctionnel habituel.

- Ce sont les examens biologiques qui ont révélé le myélome :

a)- Hémogramme : aux numérations successives s'échelonnant de Juin 1968 à Mai 1969, en tenant compte du fait que cette femme a été soumise au Melphalan dès le 27 Juillet 1968, on note :

. une anémie oscillant entre 2.840.000 et 4.560.000 avec une moyenne vers 3.000.000 (et réticulocytose initiale à 2,5 %) ;

. une hémoglobine entre 8,90 g et 11 g %;

. une valeur globulaire toujours supérieure à 1 : 1,03 - 1,10 ;

. une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine entre 24 et 34 % ;

. volume corpusculaire moyen entre 94 et 109 ;

. une hématocrite entre 27,5 et 38 % ;

. sur 12 des 21 numérations-formules pratiquées, il existait dans le sang circulant d'autres cellules : 1 à 2 % de plasmocytes, 1 à 5 % de myélocytes, 1 à 2 % de métamyélocytes, 1 à 18 % d'hématies nucléées ;

. une leucocytose de 2.600 à 11.000 avec 51 à 80 % de polynucléaires neutrophiles, 19 à 42 % de lymphocytes, 1 à 10 % de monocytes ;

. une plaquettose entre 100 et 150.000.

b)- La vitesse de sédimentation s'est échelonnée entre 15 et 73 à la première heure (sans doute du fait d'une corticothérapie initiale dispensée en ville pour "rhumatismes").

c)- L'examen urinaire a montré l'absence de protéinurie de BENCE JONES et une urée entre 0,23 et 0,28 g par litre.

d)- Le protidogramme a révélé :

. une protidémie à 13,6 mEq ;

. à l'électrophorèse : albumine 49 %, globuline alpha 1 = 3, alpha 2 = 8, bêta = 12, gamma = 28 % ;

. l'immuno-électrophorèse a révélé une anomalie très importante au niveau des IgG de mobilité moyenne par l'existence d'une protéine monoclonale de type gamma G dont le type de chaînes légères n'a pu être déterminé, avec diminution considérable des immunoglobulines gamma A quasi absentes, sans IgM. L'immuno-électrophorèse des urines chez Mme S... n'a pas été pratiquée, la protéinurie étant dans les limites de la protéinurie physiologique. En outre, l'étude immunologique des groupes Gm et Inv, chez cette femme, a montré un déficit dans une classe des gamma G (classe des gamma G3) : il est possible ici de conclure à une diminution de l'expression des facteurs Gm (5), Gm (10) et Gm (11), diminution liée au faible taux de gamma G3 présent dans le sérum. Cette paraprotéine ne peut donc être de sous-type gamma G3.

e)- Le myélogramme a révélé l'existence de 39 % de plasmocytes avec un effondrement à 29 % de la lignée granulocytaire et l'existence d'une érythroblastose médullaire à 29 %.

f)- L'étude radiologique du squelette révèle :

. au niveau du crâne, une ostéoporose granuleuse finement mouchetée avec table interne à limites un peu floues et épaissie, mais sans images lacunaires typiques à l'emporte-pièce ;

. au niveau du rachis, une déminéralisation diffuse avec importante arthrose lombaire (gros processus ostéophytiques) ;

. au niveau des pieds, des jambes, des fémurs et du bassin, absence totale de lacunes ;

. au niveau des mains, une arthrose interphalangienne distale du pouce droit et du cinquième doigt sans microgéodes.

En outre, un transit gastrique montre un bulbe déformé avec quelques gros plis muqueux au niveau de la grosse tubérosité ; une radiographie pulmonaire révèle l'existence de poumons scléreux avec quelques images réticulo-micronodulaires dans les 2 parenchymes et un gros coeur.

g)- L'étude des constantes phosphocalciques a montré :

. une calcémie à 98 mg/l,
. une calciurie à 74 mg/24 heures,
. une phosphorémie à 46 mg/l,
. une phosphaturie à 760 mg/24 heures,
. des phosphatases alcalines à 40 U.I.

h)- L'étude caryotypique, pratiquée sur le sang par le Docteur R. BERGER (Service du Professeur J. LEJEUNE), n'a pas apporté d'élément concluant (les cellules incomplètes correspondant probablement à des artéfacts) :

Temps de culture	3 jours		6 jours	
Nombre de chromosomes	46	Incomp.	46	Incomp.
Nombre de cellules	12	2	1	2

- Cette malade, ayant quitté le Service le 23 Août 1968, est suivie en consultation externe et demeure dans un état relativement satisfaisant, au prix d'une dose ambulatoire seuil de delta-cortisone et de melphalan (275 mg au total le 21-9-1968) : poids stable vers 80 kg, tension à 15-8, bon état général en dehors de quelques vertiges passagers, d'une discrète asthénie, de quelques épisodes fébriles modérés sans douleurs ni hémorragies.

o o

OBSERVATION II

- L'histoire de la fille, Melle S.P., 47 ans, ne se superpose pas tout à fait à celle de la mère. Elle est, en effet, hospitalisée en Mars 1969 pour une exacerbation d'épisodes douloureux qui semblent avoir débuté deux ans auparavant.

Initialement, douleurs fugaces, de localisation variable, mais souvent déclenchées par un mouvement ; en Août 1968, on retrouve la notion d'un traumatisme ayant porté sur la partie basse du thorax, suivi quelques mois après de douleurs plus précises, toujours de type mécanique, et localisées notamment dans la région inguinale gauche, puis dans la région lombaire, avec quelques irradiations dans le flanc droit et au niveau du cou. Ces douleurs de plus en plus vives finissent par perturber le sommeil de la malade et s'accompagnent d'une asthénie rapidement croissante et d'un amaigrissement rapide de 6 kg en deux mois, avec anorexie.

- A l'examen, on note une discrète hépatomégalie et une douleur provoquée au niveau des épineuses surtout lombaires, des ailes iliaques, des côtes et articulations sterno-costales inférieures. Il n'existe pas d'hémorragies ni de tuméfactions osseuses sous-cutanées.

- Les examens biologiques et radiologiques ont

confirmé la suspicion clinique :

a)- Hémogramme : Aux numérations-formules successives s'échelonnant du 20-3-1969 au 7-10-1969, on note :

. un nombre de globules rouges oscillant entre 3 et 4 millions, avec une hémoglobine de 11,2 g à 12,7 g (soit de 75 à 85 %) et une hématocrite de 34 à 38 % ;

. une leucocytose de 3.200 à 8.100 avec 54 à 66 % de polynucléaires neutrophiles, 26 à 37 % de lymphocytes, 8 à 15 % de monocytes ;

. une plaquettose de 230 à 280.000.

b)- La vitesse de sédimentation, à la première heure, est passée de 1 à 56 en quelques mois.

c)- L'examen urinaire, en dehors de deux épisodes infectieux transitoires à entérobacter et entérocoque, puis à paracoli intermedium, ayant bien rétrocédé sous antibiotiques, a révélé :

. une albuminurie vraie à 5,2 et 16,05 g /24 heures, la protéine de BENCE JONES n'ayant pas été retrouvée ;

. une urée de 0,23 à 0,40 g/l avec clearance normale.

d)- Le protidogramme a révélé :

. une protidémie à 67 g/l et 14,5 mEq/l.;

. à l'électrophorèse : albumine = 66, globulines alpha 1 = 4, alpha 2 = 9, bêta = 11, gamma = 10 ;

. il n'existe pas d'agglutinines irrégulières au test de Coombs direct ;

. à l'immuno-électrophorèse du sang et des urines, pratiquée par le Centre départemental de Transfusion sanguine et de Génétique à Rouen (Dr. ROPARTZ), on note dans le sérum une absence d'IgM avec diminution légère des IgG et augmentation dis-

crète des IgA, et une anomalie constituée par un arc de précipitation supplémentaire avec l'immun-sérum total et identifiée à la protéine de BENCE JONES type kappa (immun-sérum spécifique). Cette malade excrète en grande quantité cette protéine de BENCE JONES kappa dans les urines... Il s'agit donc d'un myélome à chaîne légère kappa.

. Les tests de floculation ont montré un Kunkel phénol à 60 U.

e)- Le myélogramme a révélé une plasmocytose à 51 % avec effondrement des lignées granulocytaire (38,5 %) et normoblastique (5,5 %).

f)- L'étude radiologique du squelette révèle:

. sur le rachis cervical, une déminéralisation débutante en Décembre 1967, qui se précise en Mars 1969 en s'associant à des microgéodes avec limites un peu imprécises des pièces osseuses ;

. sur le rachis dorsal, dès 1962, un "lipping arthrosique" dorsal supérieur mineur avec pincement latéral de D5 - D6 - D7 et déformation à convexité droite, sur lequel se greffent des microgéodes en Mars 1969 ;

. sur le rachis lombaire, en Novembre 1968, rien de notable en dehors d'une scoliose discrète à concavité droite et une séquelle probable d'épiphysite vertébrale de L3 ; mais en Mars 1969, déminéralisation osseuse surajoutée et microgéodes des vertèbres lombaires inférieures ;

. sur les membres (notion de radios des coudes et des genoux pratiquées respectivement en 1962 et 1966 pour des manifestations articulaires mal étiquetées et n'ayant rien révélé). Sur les clichés du 26 Mars 1969, on note : quelques microgéodes carpiennes (grand os surtout), des petites zones lytiques tibiales supérieures, fémorales inférieures et supérieures, notamment tête et col, des

lacunes humérales diaphysaires surtout à droite ;

. sur le bassin, des lacunes à l'emporte-pièce, notamment au niveau du pubis, des ailes iliaques et du sacrum (aspect mité et tigré typique, déjà visible sur des clichés du 29-11-1968) ;

. sur le crâne (clichés du 17-3 et du 26-3-1969), lacunes typiques à l'emporte-pièce, s'étant, semble-t-il, aggravées à 15 jours d'intervalle ;

. sur le gril costal, aspect mité de façon intense, ainsi que sur l'omoplate et la tête humérale, avec ostéolyse nette du bord supérieur de la 11ème côte droite.

Un transit gastrique, pratiqué le 9-12-1967, a montré un aspect de gastrite sans image visible de lésion pariétale. Des radios pulmonaires successives révèlent des hiles chargés avec des images réticulo-trabéculaires hilo-diaphragmatiques surtout droites et s'accentuant sur les différents clichés.

g)- Etude phospho-calcique :

. La maladie entraîna, à la fin du mois de Mai, le développement d'une hypercalcémie sévère: 129 mg/l le 23-5-1969. Le syndrome se traduisait par de l'asthénie, de la soif, une polyurie à 2,5 litres/24 heures, une légère obnubilation, une constipation, des nausées sans vomissements. L'électro-encéphalogramme, peu perturbé, ne montrait que des rythmes lents thêta sur les dérivations antérieures, sans signe d'activité paroxystique, ni de souffrance en foyer. Le traitement par phosphate dipotassique par voie buccale (3 g par jour, puis 4 g par jour) s'avéra sans effet sur la calcémie, qui pendant la première semaine du traitement demeura entre 124 et 130 mg/l. L'administration de phosphate dipotassique par voie veineuse eut un effet transitoire et dut être abandonnée en raison de signes d'intolérance : nausées, frissons, malaise général. Le 10 Juin, la calcémie

était à 147 mg/l : un traitement par delta-cortisone, 40 mg/24 heures, fut associé au traitement par phosphate dipotassique par voie buccale. A cette date, la malade était obnubilée et somnolente, avait une polyurie à 3 litres par 24 heures, une azotémie à 0,76 g/l ; l'électrocardiogramme montrait un espace QT à 32/100èmes de seconde pour un pouls à 92 ; l'électro-encéphalogramme ne révélait que de discrètes anomalies. L'hypercalcémie diminua progressivement dès les premiers jours du traitement et atteignait la normale le 27-6-1969 (100 mg), 17 jours après le début de la corticothérapie, pour demeurer stable par la suite.

. Calciurie : 192 mg à 240 mg/24 heures.

. Phosphorémie : 43 mg/l.

. Phosphaturie : de 577,5 à 764,5 mg/24 heures.

. Phosphatases alcalines : 30 U.I.

h)- L'étude caryotypique, pratiquée sur le sang et la moelle par le Dr. R. BERGER (Service du Pr. J. LEJEUNE), a simplement révélé 2 cellules presque octoploïdes dans la moelle, ce qui n'a pas de signification particulière. Les examens chromosomiques ne peuvent être considérés comme anormaux, puisque aucune anomalie systématisée n'a été décelée. De même, les cellules incomplètes correspondent probablement à des artéfacts.

(Cf. Tableau P. 32)

- Les douleurs osseuses, de plus en plus vives, s'exacerbaient au moindre mouvement, confinant la malade au lit : douleurs très intenses, notamment dorso-lombaires, calmées par les opiacés, ayant un retentissement notable sur l'état général, qui s'altère de jour en jour, ainsi que sur le psychisme avec état dépressif surajouté. Le 13 Août 1969, un traitement par le Melphalan fut entrepris, et quinze jours après la malade semblait accuser une amélioration de ses douleurs, bien que le retentissement psycho-affectif de la maladie soit toujours aussi important.

TISSU	MOELLE							SANG		
Temps de culture	5 heures				24 heures			48 h.	72 heures	
Nombre de chromosomes	46	incomp.	47 et 49 (douteuses)	182	46	183	+ minute	46	46	incomplètes
Nombre de cellules	13	2	3	1	7	1	1	10	18	2

ENQUETE FAMILIALE

Deux autres membres de la famille ont pu être examinés :

- La soeur de Mme S... (cas 1) : L'examen clinique était normal ; l'étude de la vitesse de sédimentation, l'examen des urines, les radiographies osseuses, l'électrophorèse du sérum n'ont révélé aucune anomalie.

- Le frère de Melle S... (cas 2), R. A., âgé de 46 ans : l'examen clinique, radiographique, l'étude de la vitesse de sédimentation, l'examen des urines et l'immuno-électrophorèse du sérum ont donné des résultats normaux.

EN RESUME :

- Plasmocytose maligne familiale atteignant la mère et la fille.

- L'étude immunologique a montré, dans un cas (observation 1), un myélome de type gamma G, dont le type des chaînes légères n'a pu être identifié ; dans l'autre cas (observation 2), un myélome à chaînes légères kappa.

- L'étude immunologique des groupes Gm, Inv, ISf a montré, dans un cas (observation 1), un déficit dans la classe des gamma G3.

- L'étude des caryotypes n'a montré, dans aucun de ces deux cas, d'anomalie chromosomique.

RAPPEL DES OBSERVATIONS ANTERIEURES

I - LA SYMPTOMATOLOGIE DES DEUX SOEURS RELATEE par MANDEMA et WILDERVANCK en 1954 EST EVOCATRICE :

A)- Mme L..., âgée de 63 ans, fut hospitalisée le 1er Février 1954 pour des douleurs du dos et des épaules apparues deux mois auparavant, mais d'aggravation rapide, devenant intolérables notamment au niveau du dos, pour une asthénie croissante et un amaigrissement marqué.

- A l'examen, rien de notable, en dehors d'une tension un peu basse et d'une discrète hépatomégalie.

- Les examens paracliniques ont révélé :

. une vitesse de sédimentation fortement augmentée à 116 mm à la première heure ;

. à l'hémogramme : une anémie à 2.180.000 avec 9,1 g d'hémoglobine, une leucocytose à 6.900 avec la répartition suivante : 2 % de leucocytes non segmentés, 44 % de polynucléaires, 43 % de lymphocytes, 11 % de monocytes.

. La dysglobulinémie fut confirmée par : une protéinurie de BENCE JONES, une protidémie à 94,6 g/l dont 34,3 g/l d'albumine et 60,3 g/l de globulines ; des perturbations de plusieurs réactions aux protéines sanguines : réaction de Weltmann positive jusqu'à 0,09 pour mille de chlorure

de calcium, réactions au thymol (Mac Lagan) et de Kunkel au sulfate de zinc respectivement de 19,6 U. et de 41,1 U. ; à l'électrophorèse, un pic étroit et élevé d'une globuline migrant avec les gamma-globulines.

. Dans la moelle osseuse, on décela 40 % de cellules d'allure plasmocytaire plus ou moins atypiques.

. Les explorations radiologiques ont montré des images géodiques sur le crâne, ainsi que des modifications de la trame transversale des vertèbres lombaires.

- Cette malade, qui recevait 2 g d'uréthane par jour, a vu son état s'améliorer lors d'un dernier contrôle en Mai 1954 : rares douleurs, vitesse de sédimentation à 82 mm à la première heure. Cependant, la radiographie n'indiqua aucune amélioration.

B)- Une soeur de cette malade, décédée à l'âge de 65 ans, a également souffert d'une maladie de Kahler. L'affection avait également débuté par des lombalgies et par une anémie évidente.

- A l'examen, rien de notable en dehors d'une hépatomégalie.

- Les examens complémentaires ont permis de révéler :

. sur les radiographies, à côté d'une forte ostéoporose des vertèbres lombaires avec amincissement des disques intervertébraux, des anomalies localisées sur le bassin et le sacrum. Le crâne affichait de nombreuses géodes.

. A la numération-formule sanguine : hémoglobine à 8 g et quelques plasmocytes.

. Le bilan phospho-calcique révéla une

calcémie élevée avec des phosphatases alcalines normales.

. Il existait en outre une protéinurie de BENCE JONES.

. Myélogramme et électrophorèse sérique ne furent malheureusement pas connus.

- Ultérieurement, cette femme a continué à se plaindre de douleurs dorsales et thoraciques et a fini par décéder d'anémie dans une cachexie extrême.

Dans le contexte familial de ces deux soeurs, on découvrit :

- une troisième soeur souffrant d'une anémie de Biermer ;

- deux frères : l'un mort d'une tuberculose pulmonaire, le second étant en bonne santé ;

- un père décédé d'un "carcinome vertébral", sans autres renseignements complémentaires ;

- mère morte très âgée, d'une cause inconnue;

- aucune consanguinité entre les parents ;

- le mari de la première patiente est en bonne santé et aucune maladie particulière n'a été relevée dans sa famille ; et des deux fils de cette malade, l'aîné se porte bien, tandis que le cadet est mongolien.

II - NADEAU, MAGALINI et STEFANINI, en 1956, ont étudié un patient avec un myélome multiple typique. L'analyse des archives disponibles dans leur institution semblait indiquer, avec assez d'évidence, que l'un de ses proches était mort d'un myélome multiple et qu'un troisième est vraisemblablement décédé de la même affection. Les recherches sur les autres membres bien portants de cette famille ont révélé, chez l'un d'entre eux, une altération

importante des protéines sériques à l'électrophorèse et une élévation de la vitesse de sédimentation... Et la découverte d'un tel fait parut suffisamment rare pour justifier ce rapport.

A)- Cas 1 :

- Un homme de 58 ans fut hospitalisé en Septembre 1922 pour une hyperazotémie sévère avec perte de poids et pâleur. Les études de ce patient sont malheureusement fragmentaires.

- A l'examen, rien de notable : pas d'adénopathie ni d'hépato-splénomégalie. Tout au plus, une fétidité de l'haleine, une éruption cutanée, des hématomes compatibles avec l'urémie.

- Les examens biologiques révélaient :

. une albuminurie sans cylindrurie,
. une azotémie à 1,52 g/litre,
. une protidémie à 105 g/l.

- Les radiographies du rachis montraient de nombreuses zones arrondies ostéolytiques.

- Ces données conduisent les auteurs à envisager le diagnostic de myélome multiple comme très probable.

- Le malade décéda à son domicile en Octobre.

B)- Cas 2 :

- Le fils du précédent, un retraité comptable de 67 ans, fut hospitalisé en 1949 pour cure d'une hernie inguinale droite ; à cette époque, sang et urines étaient normaux. Il fut réadmis en Août 1951, pour une asthénie et une sévère perte de poids en l'intervalle d'un mois, ainsi que pour des douleurs sourdes dans la région dorsale droite, et de nombreuses vésicules douloureuses sur le trajet du 7ème nerf

intercostal droit.

- L'examen physique révéla, en plus des lésions zostériennes, l'existence d'une masse dure, ferme, dans la région dorsale droite, s'étendant de la 7ème à la 10ème côte, le long de la ligne scapulaire moyenne.

- Aux examens paracliniques :

. des radiographies ont montré une fracture compressive du corps de la 10ème vertèbre dorsale et de multiples lésions ostéolytiques : une myélographie révéla l'obstruction totale à l'écoulement du liquide opaque au niveau de D9.

. Les examens de laboratoire, à cette époque, montraient : une anémie normochrome à 2.300.000 avec hémoglobine à 7,4 g, une leucocytose modérée à 10.200 et une formule sanguine normale. L'étalement du sang périphérique montra quelques rouleaux érythrocytaires et un nombre normal de plaquettes. La vitesse de sédimentation était à 28 mm à la première heure; l'urine contenait des traces appréciables d'albumine et des cylindres granuleux ; l'azotémie était à 0,36 g par litre, la protidémie à 99 g/l avec 33 g d'albumine et 66 g de globulines. Les phosphatases alcalines étaient à 3,3 U., la calcémie à 93 mg/l et la phosphorémie à 35 mg par litre.

- Le diagnostic de tumeur métastatique ostéolytique fut suggéré et une laminectomie des 8ème, 9ème et 10ème vertèbres dorsales fut alors effectuée pour lever la compression médullaire : l'examen histologique de l'os prélevé révéla l'infiltration par des cellules plasmocytaires, dont nombre d'entre elles présentaient des images de mitose.

- A la suite de cette intervention, le patient devint incontinent et paraplégique. Il développa également progressivement une défaillance cardiaque :

. l'azotémie augmenta progressivement à

1,20 g/l et le patient mourut 10 jours après l'intervention ;

. l'autopsie ne fut pas autorisée ;

. aucune électrophorèse ne fut pratiquée pour déterminer le type de myélome.

C)- Cas 3 :

- La fille du cas 1, âgée de 66 ans, se plaignait d'une asthénie marquée et de dorsalgies suffisamment violentes pour entraver les mouvements de flexion du tronc depuis Mars 1954. Cette douleur était aggravée par l'éternuement et la toux.

- A son admission à l'hôpital en Juin, les examens suivants furent obtenus :

. tension artérielle à 17-12 ;

. limitation considérable des mouvements d'extension des deux cuisses avec vive douleur à la percussion des épineuses de L1 et L2 ;

. Les radiographies ont révélé une déminéralisation osseuse étendue, de nombreuses lacunes à "l'emporte-pièce" du crâne, du bassin, du rachis, des os longs, et une fracture compressive de L1.

. Les examens de laboratoire montrèrent: des urines normales, la présence d'une discrète anémie (hématocrite vers 40 %), une sédimentation à 120 mm à la première heure. L'étalement du sang périphérique montra des rouleaux et un nombre important de plaquettes ; la protidémie était de 72 g/l avec 26 g d'albumine et 45 g de globulines ; phosphorémie à 33 mg/l, calcémie à 98 mg/l, phosphatases alcalines à 5,6 unités. La ponction sternale montra une hypercellularite, une hyperplasie myélcïde relative, un nombre normal de mégacaryocytes fonctionnels et l'envahissement médullaire par des amas de plasmocytes, dont certains en mitose.

- Un traitement à l'uréthane fut institué, à la dose de 3 g par jour : 4 semaines plus tard, le

taux de leucocytes avait chuté à 3.600 et la dose d'uréthane fut alors réduite à 1 g par jour. La patiente sortit en Août, avec le conseil de continuer le traitement et de revenir pour examens périodiques.

- Elle fut réadmise le 21 Avril 1955, en n'ayant suivi aucun traitement ni consulté aucun médecin dans l'intervalle.

. Après une amélioration transitoire, la douleur était devenue excruciante même en se mouvant au lit, considérablement exacerbée par la toux et la défécation. La marche était rendue impossible et il existait une perte sévère de poids.

. L'examen physique était pratiquement inchangé par rapport à l'admission antérieure.

. Aux examens complémentaires, les radiographies confirmèrent les résultats précédents et objectivèrent une fracture compressive de D3 et D4. Les examens hématologiques donnaient les résultats suivants : 4.250.000 hématies avec une hémoglobine à 13,5 g, une hématocrite vers 41 % ; 5.850 globules blancs avec 65 % de neutrophiles, 14 % de lymphocytes, 15 % de monocytes, 3 éosinophiles, 1 basophile et 2 plasmocytes matures ; plaquettose à 180.000, réticulocytes à 0,6 %. La vitesse de sédimentation était à 76 mm à la première heure. La ponction sternale révéla une hypercellularité médullaire : déplétion du nombre des éléments myéloïdes avec envahissement par des plasmocytes matures et immatures. En outre, l'azotémie était à 0,53 g/l, la protidémie à 83 g/l avec 27 g d'albumine et 56 g/l de globulines ; les phosphatases alcalines à 2,9 Unités. L'examen des urines montra une légère albuminurie sans protéinurie de BENCE JONES. Les études électrophorétiques sériques révélèrent une augmentation considérable de la fraction bêta-globulinique associée à une élévation du cholestérol, des lipides et des hydrates de carbone ; l'électrophorèse d'urine concentrée montra la présence d'une protéine ayant la mobilité d'une

alphaglobuline (la globuline s'avéra positive à deux réactifs spécifiques des lipo et glycoprotéines : rouge colloïdal et P.A.S.).

Etude familiale :

- Un membre de la première génération (cas 1 = J. K.) et deux membres de la seconde génération (cas 2 = P.K. et cas 3 = N.B.) de la même famille ont souffert de myélome multiple. Un autre proche bien portant (seconde génération) présentait des modifications électrophorétiques évocatrices d'un myélome précoce.

- En effet, 9 membres de cette famille furent étudiés : examens physiques et urinaires, numérations-formules sanguines, vitesse de sédimentation et électrophorèses sériques furent ainsi réalisés chez eux. Tous les tests s'avérèrent normaux chez 8 d'entre eux, mais le neuvième, fille du cas 1 et soeur des cas 2 et 3, âgée de 60 ans, avait une sédimentation élevée (48 mm à la première heure) et une électrophorèse sérique anormale avec augmentation des fractions alpha et bêta-globuliniques. Les tests hépatiques étaient normaux, ainsi que la recherche de cellules L.E.. La ponction sternale fut malheureusement refusée.

III - HERRELL, RUFF et FAYRD rapportent, en 1958, le cas de deux frères non jumeaux, frappés de myélome multiple. Les critères du diagnostic de myélome furent bien établis et n'eurent pas besoin d'être répétés. Ils soulignent également, en un bref exposé, la valeur de l'uréthane dans le traitement de quelques cas de Kahler, citant notamment le cas de 3 malades de KENNY et MOLONEY : deux de leurs patients étaient en vie 11 ans après administration du médicament ; le troisième patient vivait encore 9 ans après, sous traitement. Ces auteurs avaient souligné que, dans ces 3 cas, les cellules myélomateuses étaient de type mature et que cela, peut-être plus que l'uréthane, pouvait expliquer l'évolution plus lente de l'affection.

Dans les 2 cas rapportés par HERRELL et RUFF, les cellules myélomateuses étaient aussi de type mature : un patient (cas 1) fut avisé de prendre l'uréthane, mais refusa de le faire du fait de nausées et de vomissements... Ce patient mourut. Son frère (cas 2) a pris 1 g d'uréthane trois fois par jour pendant plus d'un an, et se trouvait en excellente santé au moment où les auteurs rapportèrent son cas.

A)- Cas 1 :

- Un homme de 53 ans fut vu la première fois à la "Mayo Clinic" le 6 Octobre 1952. A mi-Mars de cette même année, il ressentit de vives douleurs dans la partie basse du dos, irradiant dans les régions lombaires droite et gauche, aggravées par le mouvement, la toux, l'éternuement, l'extension et la flexion du tronc. Les douleurs étaient si importantes qu'il dut interrompre son travail de banquier vers le 1er Avril. La radiographie de la colonne, pratiquée à son hôpital local, aurait révélé des "modifications de L5". Il porta un corset jusqu'à mi-Avril. Trois semaines avant son admission, une hématurie microscopique fut constatée. Il lui fut dit qu'il avait "une maladie chronique du sang" et il reçut 2 g d'uréthane par jour, qu'il a cependant interrompu en raison de nausées et de vomissements. Trois semaines auparavant également, il ressentit un endolorissement de la hanche droite, ainsi que des douleurs lancinantes dans le pied droit, particulièrement dans les trois orteils médians.

- L'examen physique s'avéra négatif, à l'exception d'une limitation des mouvements de la colonne lombaire et d'un spasme musculaire paravertébral. Le poids du patient était de 80,3 kg, sa tension à 12-7,4.

- Les examens effectués furent les suivants :

.. Les analyses d'urines révélèrent une

albuminurie et une hématurie en deux occasions ; le test de BENCE JONES dans l'urine ne fut pas concluant du fait de la présence de sang.

. L'hémogramme montrait : 3.680.000 globules rouges avec quelques rouleaux, 4.800 leucocytes avec 21,5 % de lymphocytes, 9,5 % de monocytes, 69 % de neutrophiles et de rares plasmocytes.

. L'azotémie était à 0,26 g/l.

. La vitesse de sédimentation était à 67 mm à la première heure.

. La protidémie était à 79,1 g/l avec 33,1 g/l d'albumine et 46 g par litre de globulines.

. La moelle sternale révéla des plasmocytes typiques de maladie de Kahler.

. A la radiographie de la colonne lombaire, on observa une lésion destructrice touchant la 5ème vertèbre lombaire avec affaissement partiel. Une seconde lésion fut notée sur l'os iliaque droit, bien que partiellement masquée par des images aériques. La radiographie du crâne montra une zone raréfiée sur l'os frontal droit et d'autres zones plus ou moins bien limitées de raréfaction. Une tentative de pyélographie rétrograde gauche échoua du fait d'un obstacle rencontré dans l'uretère gauche.

- Le patient fut avisé de continuer à prendre des doses d'uréthane déjà prescrites, mais il ne suivit pas ce conseil. Il mourut à son domicile six mois après sa sortie.

B)- Cas 2 :

- Il s'agissait d'un homme de 55 ans, vu pour la première fois le 8 Octobre 1956 à la clinique de Lexington. Son histoire familiale, comme dans le cas de son frère, s'avéra négative, si ce n'est le fait que leur mère était décédée, il y a

plusieurs années, d'une anémie pernicieuse. Le patient avait eu une tumeur à cellules géantes réséquée de son tibia gauche, en 1939, à la "Mayo Clinic", et il n'y eut aucune récidive. Les douleurs de ce sujet consistaient en dorsalgie de survenue intermittente depuis 1950 : il eut une poussée aiguë de sa douleur en 1950 et porta un corset pendant trois mois, grâce auquel sa douleur diminua d'intensité. En 1952, il eut à nouveau une douleur atroce de la région lombaire qui persista environ 4 semaines. En Juin 1956, tandis qu'il travaillait dans son jardin, le patient poussa durement sur une pelle qui se brisa en le faisant chuter : il ressentit immédiatement une douleur vive de la région lombaire avec contraction musculaire ; il fut incapable de travailler pendant environ trois semaines. Il reprit alors son activité de représentant de commerce, mais en mi-Juillet 1956 la douleur devint si intolérable qu'il cessa à nouveau son travail : la douleur était localisée dans la région lombo-sacrée et s'étendait le long des deux hanches et dans les régions lombaires, identique à celle décrite par son frère ; douleurs exacerbées en coup de poignard, lors de la toux et l'éternuement... Le seul diagnostic qui avait été fait était celui de "lumbago".

- L'examen physique était négatif, à l'exception d'une limitation marquée des mouvements de la colonne lombaire avec contraction musculaire et absence bilatérale des réflexes achilléens. Le poids du patient était de 73,5 kg (son poids normal étant de 77,1 kg) ; sa tension était de 12-8.

- Aux examens complémentaires :

. les analyses d'urines révélèrent une albuminurie avec protéinurie de BENCE JONES ;

. à la numération-formule sanguine : 3.860.000 hématies avec 11,9 g d'hémoglobine et de nombreux rouleaux ; 6.200 leucocytes avec 51 % de neutrophiles, 10 % d'éosinophiles, 34 % de lymphocytes, 6 % de monocytes ;

. la vitesse de sédimentation était à

112 mm à la première heure ;

. la protidémie était de 76,8 g/l avec 31 g par litre d'albumine et 45,8 g/l de globulines;

. la moelle sternale révéla des éléments typiques de myélome avec quelques cellules matures ;

. les études électrophorétiques du sérum et des urines montrèrent des modifications caractéristiques de myélome ;

. à la radiographie de la colonne lombaire et du pelvis, on nota une déminéralisation marquée avec déformation cunéiforme de la troisième et de la quatrième vertèbre lombaire. La radio du crâne montra une déminéralisation et des aspects évocateurs de myélome.

- Le diagnostic de myélome multiple paraissait parfaitement établi. Il fut prescrit au malade 1 g d'uréthane 3 fois par jour, qu'il prit régulièrement ; une amélioration, favorisée par une contention lombaire, se dessina alors. Il revint à la clinique de Lexington le 7 Octobre 1957 : il continuait à travailler et déclara qu'il n'avait eu aucune douleur dorsale nouvelle, qu'il se sentait mieux qu'il n'avait été en cinq ans, qu'il avait bon appétit et suivait régulièrement le traitement. Il grossit de 3,6 kg ; l'examen physique était négatif, à l'exception d'une limitation modérée de la mobilité du rachis. Aux examens effectués, on nota :

. une hémoglobine à 12,7 g avec 4.120.000 hématies ;

. et les analyses d'urines montrèrent des traces d'albumine sans protéinurie de BENCE JONES ;

. la protidémie était de 86 g/l ;

. la vitesse de sédimentation à 95 mm à la première heure ;

. une radiographie pulmonaire fut normale et la radio de la colonne lombaire ne révéla aucune modification par rapport aux clichés faits un an auparavant.

- Le patient était en bon état général, satisfait du résultat de son traitement, et notamment en comparaison avec l'évolution désastreuse de son frère frappé de la même affection.

Commentaire : La réponse au traitement par l'uréthane, dans ce dernier cas, fut satisfaisante et en accord avec les rapports sur l'efficacité de ce médicament dans le traitement du myélome multiple qui ont paru dans la littérature à cette époque.

IV - En 1959, BENJAMIN CASTLEMAN présente le cas d'un myélome chez un homme de 70 ans, admis à trois reprises à l'Hôpital du Massachusetts, et dont le frère est décédé de la même affection au terme d'une évolution particulièrement rapide.

A)- Malheureusement, ce rapport ne concerne que ce malade de 70 ans, chez qui la maladie fut émaillée des accidents les plus variés :

- Epistaxis et obstruction nasale, liées à un plasmocytome de la partie postéro-inférieure du côté gauche de la cavité nasale.

- Huit ans plus tard, enrouement, toux, tuméfactions sur le cou et l'épaule gauche contenant des plasmocytes, avec destruction radiologique du tiers externe de la clavicule gauche, hépatomégalie d'augmentation progressive, infections respiratoires à répétition, meloena intercurrent.

- La dernière admission eut lieu sept mois plus tard, motivée par une confusion avec incoordination transitoire, trémulations et désorientation, agressivité, infection urinaire, oedème pulmonaire transitoire, anémie marquée. En quelques semaines, sombrant progressivement dans une défaillance cardiaque avec asthénie et par intermittence des épisodes de désorientation et d'agressivité, avec quelques vomissements de sang, il décéda pendant son sommeil.

B)- Aucune notion clinique ou paraclinique n'est relevée dans cet article sur le cas de son frère simplement cité.

V - En 1959, HIRSCH ET SCHWARZ rapportent le cas de deux soeurs, toutes deux frappées de myélome à prédominance vertébrale.

A)- Cas 1 :

- Chez cette patiente, M... Z..., née en 1895, et qui avait toujours été en bonne santé jusqu'en 1954, tout débuta par une pneumonie aiguë (à l'âge de 59 ans). Déjà autrefois, l'attention avait été attirée par une élévation inexpliquée de la sédimentation et non en accord avec l'examen clinique. Epreuves sérologiques et urinaires étant normales, cette femme fut suivie régulièrement, d'autant qu'il existait certaines douleurs articulaires. En Décembre 1955, elle fut prise de douleurs du dos et de la hanche : la vitesse de sédimentation, toujours élevée, demeurait inchangée. Elle fut considérée alors comme témoignant d'une affection rhumatismale chronique ; mais malgré un traitement anti-inflammatoire massif, les douleurs persistèrent. Elle quitta l'hôpital pour des raisons familiales, si bien que peut-être certaines investigations demeurèrent en suspens. Depuis lors, la malade se plaignait en permanence de la hanche droite et fut alors admise dans un autre hôpital, où certains examens furent faits :

. Les radiographies découvrirent alors une fracture spontanée engrenée du col fémoral, une ostéoporose étendue avec foyers d'ostéolyse coxo-fémorale et fémoro-tibiale, ainsi que de nombreuses lacunes sur la voûte crânienne. Ces découvertes, cette fois-ci, furent attribuées à une maladie de Paget et elle reçut des injections d'anabolisants protidiques.

. Les recherches sérologiques ne furent encore pas effectuées et la patiente sortit en Février

1957, après une amélioration subjective.

- La "rémission" persista presque un an, cette fois-ci ; puis elle fut à nouveau admise pour une asthénie croissante, une perte de poids et des lombalgies droites.

. Les radiographies permirent de juger de l'aggravation évolutive des lésions osseuses d'ostéoporose et d'ostéolyse survenues dans l'intervalle.

. L'électrophorèse, avec élévation des gamma-globulines et l'évolution clinique plaidèrent, en accord avec les lésions radiologiques, en faveur d'un plasmocytome.

- Finalement, la malade décéda du fait d'une cachexie croissante et d'une broncho-pneumonie... Le diagnostic clinique de myélome multiple fut confirmé à l'autopsie.

- Par une étude soigneuse de l'anamnèse, certaines particularités importantes furent isolées :

. La patiente, en effet, déclara que l'une de ses soeurs était décédée, en 1949, d'une "maladie de la moelle épinière, et qu'elle avait eu une décomposition du sang pour devenir enfin toute petite!

. Après des questions plus poussées, il apparut que de nombreux faits curieux avaient encore intéressé le système osseux de la famille à travers plusieurs générations. La patiente rapporta, en effet, que le grand-père du côté maternel était devenu gibbeux ; la mère avait eu en vieillissant de nombreuses douleurs de la hanche, au point de se "traîner" ; un frère de la mère avait eu une forte gibbosité; un frère de la patiente avait un dos rond; une soeur était morte "d'une maladie rachidienne avec altération du sang" (voir ci-dessus); une cousine était "percluse" de hanche , et qu'une arrière petite-fille avait une incurvation rachidienne... A travers cinq générations dans cette famille, des

anomalies vertébrales et du système locomoteur sont donc découvertes.

B)- Cas 2 :

- L'attention des auteurs fut particulièrement attirée sur le cas de la soeur de la patiente et ils rapportent son histoire : la patiente, qui fut alitée pour la première fois à l'âge de 57 ans pour une lassitude générale, avait une tuméfaction sternale importante au point d'entraver la flexion du torse et de la tête.

- Aux examens complémentaires :

. la ponction sternale montra une forte réaction plasmocytaire,

. et dans le sang périphérique existait une anémie frappante ;

. dans les urines, existence d'une albuminurie avec protéinurie de BENCE JONES.

- Et, au contraire de sa soeur dont la maladie évolua relativement lentement, cette malade succomba à ses douleurs en l'espace de deux mois. L'autopsie confirma le myélome multiple : aussi loin que les cavités osseuses médullaires furent ouvertes, il existait partout macroscopiquement des foyers typiques gélatineux de ramollissement médullaire, ainsi que des zones hémorragiques circonscrites ; la microscopie montra de nombreux plasmocytes.

VI - En 1961, DORIS I. MANSON rapporte le cas de deux soeurs atteintes de myélome.

A)- Cas 1 :

- Cette femme fut vue la première fois en 1948, à l'âge de 76 ans. Elle se plaignait d'épistaxis répétées depuis deux ans.

- A l'examen, les seules découvertes anormales furent pâleur et arthrose des mains, des hanches et des genoux.

- Les examens complémentaires révélèrent :

. une anémie à 2.000.000 avec 52 % d'hémoglobine et une valeur globulaire à 1,26.

. Les recherches hématologiques étaient compatibles avec une anémie pernicieuse.

. Elle avait de plus une achlorhydrie histamino-résistante, mais la moelle osseuse ne fut pas examinée.

- Elle fut traitée par des injections intramusculaires d'extraits hépatiques : la réponse réticulocytaire maxima fut de 13,8 % au cinquième jour, puis le chiffre d'hémoglobine augmanta de façon satisfaisante.

- Une année plus tard, elle fut réadmise à l'hôpital pour de vives douleurs de la région lombaire.

A l'examen, on constata une pâleur, une tension à 21-11,5, et il existait une douleur à la pression des vertèbres lombaires et des deux articulations sacro-iliaques.

Aux examens complémentaires :

. dans les urines, présence d'albumine, de polynucléaires altérés et de cylindres granuleux, sans protéinurie de BENCE JONES ;

. à l'hémogramme, une anémie hypochrome et microcytaire avec une hémoglobine à 48 %, une leucopénie à 2.700 ;

. les autres investigations révélèrent une vitesse de sédimentation à 150 mm à la 1ère heure, une urée à 0,55 g/l, des phosphatases alcalines à 4 U. King-Armstrong, une protidémie à 70 g/l avec 34 g/l d'albumine et 70 g de globulines (soit un rapport A/G de 0,48) ;

. sur les radiographies du crâne, aucune anomalie ; sur celles du rachis, cyphose dorsale avec affaissement cunéiforme de D6 et ostéoporose diffuse.

. La ponction sternale contenait 25 % de cellules myélomateuses.

- Le diagnostic de myélome multiple fut fait et le traitement oral par uréthane institué, la dose totale reçue ayant été de 100 g sur une durée de quatre semaines. Ce traitement entraîna une rémission complète de ses douleurs osseuses, mais il n'y eut aucune amélioration objective. La patiente quitta l'hôpital et décéda quelques mois plus tard.

B)- Cas 2 :

- Cette patiente, une soeur du cas 1, fut admise pour la première fois à l'hôpital en Juin 1955, à l'âge de 67 ans. Lors des neuf derniers mois, elle se plaignait de fatique, de perte de poids et de douleurs dorsales, et les six mois précédents d'une diarrhée récurrente.

- Les signes retrouvés à l'examen furent : pâleur, pétéchies cutanées, adénopathies cervicales, hépatomégalie, sensibilité sternale et oedème des jambes.

- Aux examens complémentaires :

. Dans les urines, albumine sans protéinurie de BENCE JONES.

. Dans le sang périphérique, anémie normocytaire avec hémoglobine à 62 %.

. Les autres investigations furent les suivantes : vitesse de sédimentation à 138 mm à la première heure, urée à 0,37 g/l, phosphatases alcalines à 9,5 U.K.A., calcémie à 84 mg/l, protidémie à 105 g/l, avec 29 g d'albumine et 76 g/l de globulines (soit un rapport A/G de 0,4).

. La radiographie du squelette révéla une certaine ostéoporose du rachis, du bassin et des fémurs, mais il n'y avait aucune anomalie crânienne.

. La ponction sternale confirma le diagnostic de myélome multiple, en montrant une infiltration notable de la moelle par des cellules myélomateuses à tous les stades du développement.

- Le traitement fut entrepris par l'uréthane et le chlorambucil per os, mais il n'y eut aucune amélioration subjective ni objective : la diarrhée persista avec détérioration clinique, jusqu'à la mort survenue au vingtième jour de son hospitalisation ; l'examen post-mortem ne fut pas pratiqué.

VII - En 1963, L.A. GROSSMANN et coll. rapportent le cas de myélome chez deux frères de 71 et 63 ans.

A)- Cas 1 :

- Un homme, âgé de 71 ans, entra au "Vanderbilt University Hospital" le 2[e] Septembre 1954. Depuis deux semaines, il se plaignait d'une douleur vive de la partie basse du dos, irradiant à la hanche gauche, douleurs aggravées par le mouvement, la toux et l'éternuement. Deux semaines avant son admission, apparut un rash érythémato-squameux et prurigineux sur la cheville gauche, avec discret gonflement des deux tibio-tarsiennes. Il n'existait aucun symptôme urinaire.

- L'examen général révéla, sur ce sujet obèse, une douleur lombaire manifeste avec contracture musculaire paravertébrale aux mouvements, des lésions érythémato-squameuses, suintantes et fissuraires sur les faces d'extension des coudes, sur la face dorsale du pied gauche et de la cheville, par ailleurs tuméfiée. Le reste de l'examen s'avéra négatif, à l'exception d'une limitation des mouvements du rachis lombaire associée à une contracture

musculaire paravertébrale et à un signe de Lasègue. Sa tension artérielle était à 14-8,5.

- Aux examens complémentaires :

. L'analyse urinaire montra des traces d'albumine avec quelques leucocytes et quelques cylindres hyalins et granuleux au culot, mais il n'y avait pas de protéine de BENCE JONES.

. Dans le sang : hémoglobine à 12 g % avec hématocrite à 35 %, vitesse de sédimentation à 60 mm à la première heure ; leucocytose à 5.600 avec 42 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 42 % de lymphocytes, 3 % de monocytes, 5 % de plasmocytes, 4 % de formes jeunes ; protidémie à 95 g/l avec 30 g d'albumine et 65 g/l de globulines; azotémie à 0,49 g/l, et absence de cellules LE.

. La ponction sternale révéla la présence de 45 % de plasmocytes, confirmant ainsi le diagnostic de myélome.

. La radiographie du thorax était normale, celle du rachis dorso-lombaire montra une fracture compressive de D12 ; les clichés du crâne ne montrèrent aucune zone de raréfaction.

- Peu de temps après son admission, il développa une réaction eczématoïde aiguë avec érythème de la totalité du corps ; il devint fébrile et de nombreuses pétéchies furent notées sur le voile du palais. Une radiographie fut entreprise sur la 12ème vertèbre dorsale et il reçut 6.400 roentgens sur la région ; 5 g d'uréthane furent administrés en trois jours, mais l'on dut interrompre du fait de nausées. Au quinzième jour d'hospitalisation, apparurent une hématurie et un meloena :

. La plaquettose, à cette époque, était de 94.000, avec un temps de saignement à 15 mn et de coagulation à 14 mn ;

. L'hémoglobine chuta brutalement à 6 g avec une hématocrite à 17 %. De nombreuses transfusions lui furent administrées. En l'intervalle de 5 jours, son urée s'éleva à 2,40 g/l, il perdit rapidement du poids, avec installation d'une gêne respiratoire et d'une tachycardie, et il expira le 20ème jour d'hospitalisation.

- A l'autopsie, de petites lésions pétéchiales et de petites ulcérations furent notées sur toute la muqueuse gastrique ; le foie pesait 2,100 kg : il existait une sclérose périportale tendant à accentuer la lobulation avec infiltration importante (ces faits furent partiellement attribués à la cholangiolite chronique avec sclérose) ; les deux reins étaient modérément augmentés de volume : il existait une importante suffusion hémorragique sous-muqueuse dans les deux bassinets, les tubes collecteurs contenaient une forte quantité de substances teintées de rose et les tubules étaient considérablement dilatés; des modifications dégénératives éxistaient dans les tubules, le cytoplasme étant sévèrement fragmenté et l'architecture tourmentée ; les glomérules étaient particulièrement grands, les membranes basales des capillaires formant le floculus étant en outre épaissies.

Enfin, l'hémoculture révéla la présence de staphylocoque doré, coagulase positive. L'atteinte rénale sévère et la septicémie terminale furent considérées comme responsables du décès. La possibilité d'une toxicité de l'uréthane fut envisagée, mais parut peu probable en raison de l'importance de l'atteinte rénale comparativement à la faible quantité d'administration de ce médicament.

B)- <u>Cas 2</u> :

- Un charpentier de 63 ans fut admis, le 7 Août 1960, au "Vanderbilt University Hospital", pour une histoire, remontant à 4 mois, de douleurs dans les mains, essentiellement nocturnes et d'intensité croissante : la douleur était à type de brûlure et

d'endolorissement et il lui fut difficile de se reposer ou d'obtenir aucun soulagement la nuit ; l'engourdissement s'aggrava à tel point qu'il supporta à plusieurs reprises des brûlures de cigarettes au niveau de sa main droite, du fait de la perte de toute sensation nociceptive.

- A l'examen, il n'apparaissait pas malade. Sa tension était à 14-8 et les recherches positives se limitaient aux extrémités et à l'examen neurologique : il existait en effet une atrophie thénarienne bilatérale, ainsi que de nombreuses brûlures sur la main droite ; l'examen neurologique découvrit essentiellement une paralysie complète du nerf médian au niveau du poignet (seule la branche palmaire du médian surgissant juste à proximité du tunnel carpien était intacte) ; il existait une mobilité limitée des doigts ; la musculature intrinsèque, suppléée par le nerf cubital, était respectée ; il existait un épaississement marqué des deux poignets, associé à des modifications semblables des structures péritendineuses jouxtant le ligament annulaire de la loge de Guyon.

- Aux examens complémentaires :

. Il existait 2 ++ d'albumine dans les urines, avec quelques cylindres granuleux par champ et une protéinurie de Bence Jones aux examens répétés.

. Hématocrite à 32 % avec réduction correspondante de l'hémoglobine à 9,4 g.

. L'uricémie était à 71 mg./l.

. La moelle osseuse révéla la présence d'un fort pourcentage de plasmocytes, évocateur de myélome.

. Les examens radiologiques du crâne et du rachis ne montrèrent aucune lésion osseuse ; un transit gastro-duodénal montra une déformation du bulbe compatible avec un ulcère.

- Une décompression bilatérale du nerf median fut pratiquée : il existait un large dépôt de tissu amyloïde péritendineux tumescent comblant le canal carpien ; il fut excisé et une biopsie obtenue. Un soulagement rapide et immédiat des douleurs des deux mains survint. Une étude microscopique révéla une infiltration d'une substance éosinophile amorphe volontiers acellulaire, en forme de volutes et de torsades ; il n'existait aucune infiltration par des cellules inflammatoires et une coloration cristalline violette révéla de larges collections de substance amorphe prenant la coloration caractéristique des dépôts amyloïdes.

- A la suite de l'intervention, il fut soulagé de ses douleurs durant six mois ; il eut ensuite quelques douleurs lombaires et des genoux (un soulagement modéré fut obtenu par un corticoïde). Un an après son admission, il souffrit d'angine de poitrine : les épisodes angineux étaient, à l'époque, associés à une arythmie caractérisée par des manifestations paroxystiques, soit de tachycardie auriculaire, soit de fibrillation auriculaire. La digitalisation permit de contrôler cette arythmie.

- Quoi qu'il en soit, sa faiblesse progressive devint manifeste et, en Janvier 1962, dix-huit mois après sa première hospitalisation, il fut réadmis au même hôpital pour une broncho-pneumonie diffuse : il existait une anémie avec hémoglobine à 6,2 g et une hématocrite à 29 % ; une azotémie modérée était également présente, à 0,52 g/l. Il fut traité par la tétracycline et reçut deux flacons de 500 ml de sang entier. Après sa sortie, sa faiblesse s'aggrava, ainsi que les douleurs lombaires. Le 14 Mars 1962, après une douleur thoracique sévère, il expira brutalement à domicile. L'autopsie ne fut pas autorisée.

VIII - En 1964, LEONCINI et KORNGOLD rapportent le cas de deux soeurs âgées de 60 et 67 ans, et leur étude a surtout porté sur les aspects

immunochimiques respectifs de leur dysglobulinémie.

A)- Cas 1 :

- M. K., une femme de 60 ans, fut vue la première fois le 22 Mars 1962, pour des douleurs progressives du dos, une faiblesse dans les jambes et des palpitations depuis environ un an. Son passé pathologique comprenait une tuberculose de 1926 à 1928, l'exérèse d'un fibrome utérin en 1930 et une tonsillectomie en 1936.

En Avril 1962, elle fut admise au "Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases" pour une anémie et des douleurs osseuses.

- Elle était apyrétique, la tension à 14-6,6 et le pouls régulier à 64. Aucune adénopathie palpable ; foie et rate normaux, sans tuméfactions abdominales.

- Aux examens complémentaires :

. A la radio, déminéralisation diffuse avec lacunes crâniennes et affaissement des corps vertébraux de D12 et L2.

. L'hémoglobine était à 8,5 g avec une hématocrite à 24 % et 1,2 % de réticulocytes ; leucocytes à 63.000 avec 73 % de granulocytes, 5 % de monocytes et 22 % de lymphocytes ; plaquettose à 227.000.

. La protidémie était de 110 g/l avec 30 g/l d'albumine.

. La moelle osseuse montra 61 % de plasmocytes.

. Les études globuliniques révélèrent : un pic globulinique gamma à l'électrophorèse ; la méthode d'Ouchterlony (gel-diffusion) comme l'immuno-électrophorèse montrèrent une augmentation de la fraction IgA associée à une baisse de l'IgG.

. Dans les urines, absence de protéine de BENCE JONES.

B)- Cas 2 :

- R. Ch., femme de 67 ans, fut admise à l'hôpital en Août 1959, pour des douleurs thoraciques et une atteinte de l'état général. Lacunes crâniennes à l'emporte-pièce, protéine de BENCE JONES dans le sang et les urines, plasmocytes dans la moelle osseuse confirmèrent le diagnostic de myélome multiple. Son passé pathologique révéla des adénopathies axillaires en 1951, dont la biopsie de l'une d'entre elles avait montré "une infiltration graisseuse" ; en 1954, la patiente subit une ablation de calculs au niveau du rein droit. Elle fut mise à l'uréthane, mais supporta mal le traitement qui fut interrompu. Son urée, en 1954, était élevée, puis se normalisa vers 0,20 g/l et enfin fut retrouvée à nouveau augmentée à 0,40 - 0,50 g/l. Ses analyses urinaires, après Juin 1954, montrèrent une albuminurie, une densité inférieure à 1010, de nombreuses cellules variées et quelques cylindres. La clearance à l'inuline était de 8 ml/mn et celle au PAH de 45,6 ml/mn, traduisant un grave délabrement de sa fonction rénale. Une urographie intraveineuse en Février 1959 montra un discret rétrécissement des deux jonctions urétéro-pelviennes, ainsi qu'une légère dilatation pyélique gauche.

- A l'examen physique, lors de l'admission, la malade était somnolente, faible et pâle : peau sèche et épaisse avec fines ecchymoses linéaires sur la partie antérieure gauche du thorax et du sein, pâleur marquée des muqueuses et bouffissures des paupières, coeur discrètement élargi avec petit souffle systolique de pointe, foie et rate de taille normale sans adénopathies, discrets oedèmes des membres inférieurs.

- Les résultats des examens furent les suivants :

. Hémoglobine à 7,3 g avec 0,6 % de réticulocytes ; leucocytose à 4.100 ; plaquettose à 101.000.

. Parmi les autres investigations, phosphatases alcalines à 2,6 U. Bodansky, créatinine à 0,092 g/l, urée à 1,43 g/l, calcémie à 87 mg/l ; ionogramme : chlorures à 99 mEq/l, T.A. à 12 mEq/l, sodium à 134 mEq/l, potassium à 5,5 mEq/l ; glycémie à 1,45 g/l ; acide urique 99 mg/l ; dans les urines, albuminurie sans glucosurie, densité à 1.006.

. L'étude du déséquilibre protidique montra à l'électrophorèse sur papier une déplétion gamma-globulinique et un pic étroit dans la zone des alpha 2-bêta-globulines, suggérant une protéine normale ; la méthode d'Ouchterlony révéla qu'il s'agissait d'une protéine de BENCE JONES dans le sérum, ainsi que dans les urines ; l'immuno-électrophorèse sérique confirma ces données, c'est-à-dire une hypogammaglobulinémie et la présence d'une protéine anormale migrant fortement.

- Lors de son hospitalisation, l'affection rénale et l'anémie progressèrent rapidement : urémie et kaliémie augmentèrent de jour en jour et, durant les trois derniers jours de sa vie, elle eut des élévations thermiques, des convulsions généralisées et une incontinence urinaire. Le rythme cardiaque était de 160 par flutter auriculaire. Une ponction lombaire révéla un liquide discrètement xanthochromique. Après les crises convulsives, la patiente sombra dans le collapsus et décéda. Le 3 Février 1960, l'examen post-mortem montra une pneumonie à staphylocoques, une néphrose rénale avec néphro-calcinose et athérosclérose.

IX - En 1964, T.F. THOMAS rapporte le cas d'une femme atteinte de myélome, âgée de 60 ans, dont le frère âgé de 56 ans avait la même affection. Tous deux furent traités par radiothérapie et uréthane, avec atténuation partielle des symptômes. Le frère mourut après dix mois et la sœur après treize mois.

A)- Cas 1 :

- Un homme de 56 ans fut hospitalisé au

"Syracuse Memorial Hospital" le 1er Octobre 1956, pour bilan d'une "anémie". La maladie semblait avoir débuté depuis un an, notamment par des infections respiratoires à répétition. Avant l'admission, son hémoglobine était basse et une splénomégalie fut observée ; son passé médical et son histoire familiale ne furent d'aucun secours. L'examen révéla de discrètes douleurs du quadrant inférieur droit du thorax, un poids de 93,72 Kg pour 1,77 m, une température à 37°2, un pouls à 80 et une tension artérielle à 15-10, une discrète hypoacousie ; parmi les éléments à retenir, il faut citer quelques pétéchies sur la lèvre et quelques râles crépitants dans la partie droite du thorax, bien perçus en inspiration profonde, une sensibilité du bord antérieur de la 12ème côte ; enfin, le pôle de la rate était ferme et palpable à deux travers de doigt du rebord costal gauche ; l'examen physique était par ailleurs normal.

- Le laboratoire montra :

. une hémoglobine à 11 g % avec hématocrite à 34 % ;

. une leucocytose à 7.500 avec 34 % de neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 65 % de lymphocytes ;

. dans les urines, traces d'albumine ;

. azotémie à 0,30 g/l ;

. protidémie à 58 g/l avec 36 g/l d'albumine et 22 g/l de globulines (soit un rapport A/G de 1,6 - 1) ;

. absence de meloena occulte ;

. la sérologie était négative ;

. la ponction sternale montra 60 à 70 % de plasmocytes, confirmant le diagnostic de myélome multiple sans équivoque ;

. les radiographies du squelette montrèrent une déminéralisation diffuse, plus marquée au niveau du rachis, avec affaissement partiel supérieur

et inférieur des corps vertébraux de la région dorsale moyenne, mais aucune zone lytique, même discrète, ne fut constatée.

Le malade quitta l'hôpital le 3 Octobre.

- Le patient fut réadmis le 31 Mai 1957 pour des transfusions. A cette époque, il se plaignait de douleurs dans le dos et les hanches, malgré les séances de radiothérapie qu'il subit, couvrant la région dorsale moyenne et la prise d'1 g d'uréthane trois fois par jour. Sa faiblesse allait s'accentuant. A l'examen physique, il apparut pâle, souffrant en permanence; des râles furent perçus aux deux bases pulmonaires ; le pôle de la rate était encore perceptible à deux travers de doigt du rebord costal gauche ; il existait en outre un purpura cutané et un discret oedème. Le laboratoire révéla :

. une hémoglobine à 7,9 g avec hématocrite à 24 % ;

. une leucocytose à 3.300 avec 65 % de neutrophiles, 35 % de lymphocytes ;

. une hypoplaquettose.

Le patient reçut trois flacons et sortit le jour suivant.

- Il fut réadmis le 21 Juillet 1957, dans un semi-coma. A l'examen, tension à 11,8-9, température à 38°8, pouls à 130 et rythme respiratoire à 30 ; encombrement bronchique notable et ronchus banaux perçus dans les deux champs pulmonaires avec râles aux bases, perception d'un souffle systolique apexien de type 1, abdomen discrètement distendu avec rate palpable, oedème malléolaire, certaine sensibilité avec bombement de la partie supérieure du sternum.

- Le laboratoire montra :

. une hémoglobine à 9,5 g avec hématocrite à 29 % ;

. leucocytose à 5.800 avec 64 % de neu-

trophiles, 2 % d'éosinophiles ;

. densité urinaire à 1.017, les urines contenant 8 à 10 cylindres granuleux fins et 8 à 10 leucocytes par champ.

. Le 7 Juillet, l'hémoglobine était à 11,2 g avec hématocrite à 33 % ; l'ionogramme montrait : chlorures à 98 mEq/l, sodium à 132 mEq/l, réserve alcaline à 56 vol. %, potassium à 4,1 mEq/l.

. Le 26 Juillet, l'azotémie était à 0,83 g/l.

. Une radiographie pulmonaire, faite au lit, révéla des images évocatrices de stase vasculaire avec peut-être épanchement pleural droit.

- La température du sujet demeurant élevée, il reçut des antibiotiques associés à des transfusions de sang total. Malgré cela, son état s'aggrava, et il décéda le 26 Juillet avec des signes cliniques de broncho-pneumonie.

B)- Cas 2 :

- Cette femme de 60 ans fut admise au "Syracuse Memorial Hospital" le 3 Février 1959 pour d'importantes dorsalgies basses. La douleur avait débuté brutalement cinq semaines auparavant, irradiant en ceinture autour de la taille. Elle avait été en bonne santé jusqu'à deux mois auparavant, à la survenue de rectorragies étudiées dans un autre hôpital, mais où le lavement baryté, le transit gastro-intestinal, la recto-sigmoïdoscopie et un examen pelvien n'avaient rien montré de positif. Elle avait subi l'exérèse d'une tumeur mammaire en 1934 : tumeur colloïde intracanaliculaire de faible potentiel malin, et, en 1936, biopsie et mammectomie gauche radicale furent pratiquées chez cette femme à l'âge de 40 ans.

L'histoire familiale révéla : un père décédé à l'âge de 56 ans d'une affection cardiaque ; une mère vivante à l'âge de 91 ans ; un frère décédé

d'une affection cardiaque à l'âge de 58 ans ; un second frère suicidé à 45 ans ; un troisième frère vivant et en bonne santé à l'âge de 50 ans ; un quatrième frère (Cas 1) décédé deux ans plus tôt d'un myélome multiple ; la patiente n'avait pas d'enfant.

- L'examen montra une discrète cypho-scoliose, une douleur vive à la palpation des dernières vertèbres dorsales. Aucune adénopathie, cicatrice gauche de mammectomie, poumons normaux, hypertrophie ventriculaire gauche, rythme régulier à 120 et souffle systolique aortique de type 1 sur le précordium; foie débordant d'un travers de doigt le rebord costal droit, rate non perçue, cicatrice médiane hypogastrique, réflexes égaux et symétriques.

- Le laboratoire révéla :

. une hémoglobine à 5,2 g avec 19 % d'hématocrite et 2.400.000 hématies ;

. leucocytose à 8.200 avec 64 % de neutrophiles, 17 % de lymphocytes, 14 % de cellules atypiques, 2 % d'éosinophiles et 1 % de basophiles ;

. anisocytose, macrocytose et discrète poïkilocytose, une occasionnelle "target cell", ainsi que quelques cellules polychromatophiles ;

. les urines contenaient une forte quantité de leucocytes avec des traces d'albumine ;

. présence microscopique de sang dans les selles ;

. azotémie à 0,13 g/l ;

. glycémie à 0,71 g/l ;

. protidémie à 78 g/l avec 30 g d'albumine et 48 g/l de globulines (soit un rapport A/G inversé à 0,6 - 1) ;

. phosphatases alcalines à 1,4 ;

. hémocultures et recherche d'une protéine de BENCE JONES furent négatives ;

. L'électrocardiogramme montra une surcharge ventriculaire gauche.

. Les radiographies objectivèrent des fractures pathologiques des corps vertébraux de D10 et D11 avec métastases lytiques et blastiques du crâne.

. L'électrophorèse révéla une bande foncée dans la fraction bêta-globulinique (qui fut interprétée comme caractéristique du myélome multiple).

. La moelle sternale montra 60 à 70 % de cellules plasmocytaires, imposant avec une quasi-certitude le diagnostic de myélome multiple.

- La patiente resta 5 jours à l'hôpital, ayant permis d'établir le diagnostic et de pratiquer deux transfusions. Le 7 Février, l'hémoglobine était à 8,4 g et l'hématocrite à 26 %. Elle rentra alors chez elle avec un traitement par un gramme d'uréthane trois fois par jour et par radiothérapie vertébrale.

- La patiente fut bientôt hospitalisée à nouveau le 9 Mars 1959 au "Faxton Hospital", pour des transfusions. Bien qu'elle reçut alors 3 g d'uréthane par jour, elle ne prit pas la dose complète du fait de nausées et de vomissements. Physiquement, malgré une pâleur marquée, on constatait un mieux-être appréciable : examen pulmonaire normal, coeur avec hypertrophie gauche, souffle systolique apexien, tension à 16-11 et pouls à 96 ; on notait une angulation vertébrale au niveau de D10 et D11 et un certain degré d'hyperhémie lié aux radiations ; examen des membres sensiblement normal.

- Le laboratoire révéla :

. une hématocrite à 22 % et 8 g d'hémoglobine ;

. leucocytose à 5.250 avec 70 % de neutrophiles, 3 % de basophiles, 1 % d'éosinophiles, 1 % de monocytes, 27 % de lymphocytes ;

. plaquettose à 76.000 ;

. dans les urines, traces d'albumine et présence de germes ;

. B.W. négatif.

- Trois flacons de sang O + furent transfusés durant son hospitalisation, par ailleurs sans incident, et elle sortit le 2me jour.

- Lors de sa troisième admission, du 7 au 10 Avril 1959, la patiente à nouveau extrêmement pâle, gravement atteinte, avec fièvre et frissons, fut incapable de continuer à prendre régulièrement son uréthane.

A cette époque, le laboratoire révéla :

. une hémoglobine à 5 g avec hématocrite à 16 % ;

. leucocytose à 5.000 avec 71 % de neutrophiles et 18 % de lymphocytes ;

. plaquettose à 40.000 ;

. dans les urines, présence d'albumine et 15 à 18 leucocytes par champ ;

. une recherche de sang dans les selles s'avéra négative.

Après trois transfusions, elle s'améliora et son hémoglobine s'éleva à 10 g. Une quatrième transfusion fut administrée et un traitement par pénicilline fut continué après qu'elle eût quitté l'hôpital.

- Les 4ème et 5ème admissions furent motivées pour des transfusions : son état général allait en se détériorant, et elle commençait à devenir inquiète, triste et irritable.

- La patiente fut admise pour la 6ème fois le 27 Octobre 1959, en vue de nouvelles transfusions. Son hémoglobine était retombée à 6,1 g, et son psychisme continua à s'altérer avec tendance dépressive.

Elle sortit le 31 Octobre.

- Durant les cinq mois suivants, elle fut soignée à domicile. Neuf transfusions furent administrées sans incidents. Si, fonctionnellement et psychiquement elle s'améliora, son état général se détériora ; physiquement, l'angulation dorsale s'aggrava et plusieurs côtes semblèrent fracturées. Finalement, elle contracta une broncho-pneumonie et mourut paisiblement le 24 Mars 1960. Un examen post-mortem ne fut pas pratiqué.

A - En 1965 et 1967, ALEXANDER et BENNINGHOFF publièrent à deux reprises, avec certaines études complémentaires, les mêmes cas de myélome multiple chez deux frères et une soeur hospitalisés au "King-County Hospital Center". Il apparaît, par ce présent article, que c'est le premier exemple dans la littérature mondiale de la survenue d'un myélome multiple authentifié chez trois enfants... Ceci confirme l'incidence possible de cette affection chez plus de deux membres d'une même famille.

A)- Cas 1 :

- O. O.., un Noir de 58 ans, fut vu la première fois le 9 Novembre 1948 en consultation externe, pour des douleurs du flanc gauche, du cou et du dos durant depuis neuf mois, associées à une asthénie et un confinement récent au lit. Il avait perdu environ 20 kg durant les cinq derniers mois et il avait constaté le développement progressif d'une tuméfaction sur la paroi thoracique supérieure et dans la partie médiane du flanc gauche. Son passé médical et son histoire familiale ne furent d'aucun secours. Un interrogatoire de principe révéla qu'il n'avait aucune symptomatologie spécifique en dehors d'une dyspnée au moindre effort, une orthopnée et une toux occasionnelle. Le patient fut alors hospitalisé pour investigations complémentaires.

- L'examen physique révéla, chez ce sujet

apyrétique, un pouls à 86, une tension à 12-8, un poids de 79,650 kg, et les signes se résumaient à la perception d'une masse saillante, ferme, mesurant 4 x 5 x 5 cm., siégeant sur le manubrium entre les articulations sterno-claviculaires, et l'existence d'une masse analogue sur la ligne axillaire postérieure du thorax gauche, au niveau des 7ème et 10ème côtes. Une certaine sensibilité fut constatée à la palpation profonde de cette dernière à son pôle antéro-inférieur. L'hémithorax gauche était asymétrique et le coeur élargi sur la ligne axillaire antérieure. Un foie mou fut palpé à 4 cm du rebord costal.

- Aux examens complémentaires :

. L'examen radiologique montra une déminéralisation diffuse avec de multiples lacunes à l'emporte-pièce sur le crâne et le pelvis, ainsi qu'une fracture pathologique de la branche gauche du pubis. La 10ème côte gauche était détruite et une masse bien circonscrite, de 4 sur 9 cm et de la densité du tissu mou, existait au niveau de l'angle costo-phrénique gauche.

. Le laboratoire révéla : une hémoglobine à 9,6 g, 3.000.004 hématies, 4.800 leucocytes avec 58 % de neutrophiles et 42 % de lymphocytes, une protidémie à 110 g/l, une protéinurie de BENCE JONES ; la ponction sternale, le 15 Novembre 1948, montra une moelle osseuse largement envahie par des plasmocytes.

- Le diagnostic de myélome multiple fut confirmé.

Le patient expira le 17 Décembre 1948, presque 6 semaines après le premier examen. Aucune autopsie ne fut pratiquée.

B)- Cas 2 :

- I. O., un Noir de 67 ans, fut admis dans le Service orthopédique de l'hôpital le 14 Juin 1961,

se plaignant de douleurs dorsales associées à une paraplégie progressive et à des paresthésies dans les jambes depuis plusieurs mois. Antérieurement, le patient avait été admis dans un autre hôpital, durant les 40 derniers jours de l'année 1959, avec des douleurs dorsales identiques de survenue brutale après effort pour soulever un objet lourd. A cette époque, un corset fut prescrit pour une fracture de D12.

- Les investigations neurologiques objectivèrent une absence bilatérale des réflexes rotuliens, achilléens et cutanés abdominaux, un clonus bilatéral du pied, une perte de la sensibilité profonde sur les faces dorsales et plantaires des pieds, ainsi que sur tous les orteils et les parties médianes des chevilles, des jambes et de la cuisse gauche; un équinisme des pieds avec diminution de l'extension des chevilles, une faiblesse des genoux et des hanches, ainsi que des paresthésies au niveau des membres inférieurs (hyperesthésie des pieds notamment). Ces découvertes suggérèrent une atteinte périphérique des nerfs lombo-sacrés et une atteinte centrale des racines sacrées.

- Aux examens complémentaires :

. La radiologie révéla une masse de la densité des parties molles, bombant dans l'hémithorax gauche, associée à une destruction de l'arc postérieur de la 8ème côte gauche, ainsi qu'à une ostéolyse avec affaissement partiel de D12.

. L'hémoglobine était à 11,7 g avec une hématocrite à 41 %.

. Leucocytose à 7.450 avec 74 % de neutrophiles, 22 % de lymphocytes et 4 % d'éosinophiles.

. Protidémie à 77 g/l avec 35 g d'albumine.

. Absence de protéinurie de BENCE JONES.

. L'électrophorèse sur papier du 19-6-1961 révéla un pic dans la fraction gamma-globulinique.

. Les ponctions sternales du 19-6-1961 et du 26-6-1961 montrèrent une proportion élevée de plasmocytes.

. Une biopsie de la 8ème côte gauche, pratiquée le 29-6-1961, suggéra initialement une affection maligne dont la nature cytologique fut mal précisée (Myélome ? Lymphome ? Carcinose pulmonaire ?). Cette biopsie, recontrôlée ultérieurement, affirma en toute certitude le myélome.

- Le malade fut traité par radiothérapie (2.000 r. lui furent administrés sur le rachis et l'arc postérieur de côte). Il quitta l'hôpital le 28 Août 1961.

Il fut suivi régulièrement en consultation externe pour des signes plus ou moins prononcés de faiblesse, de douleurs dorsales gauches, de diarrhée, de nausées et de vomissements. Des lacunes à l'emporte-pièce apparurent sur le crâne, le bassin, les côtes, les fémurs, les clavicules, les omoplates et humérus. L'électrophorèse sur papier montra encore une élévation sérique des gamma-globulines. Il existait une anémie progressive.

- Le 3 Septembre 1964, le patient fut réadmis en Service de radiothérapie pour des douleurs du thorax gauche, du flanc, des lombes, et une asthénie depuis deux mois, associée à des nausées et des vomissements depuis plusieurs jours. A l'exception de la faiblesse avec pâleur, amaigrissement et l'existence d'une masse bas située thoracique postérieure gauche, l'examen physique ne nota rien de particulier.

Dans les urines, en dehors d'une pyurie et d'une albuminurie, il n'existait pas de protéinurie de BENCE JONES : l'hémoglobine était à 7 g, la leucocytose à 5.300 avec 67 % de neutrophiles et 33 % de lymphocytes ; l'azotémie était à 0,47 g par litre

et augmenta progressivement à 3,7 gramme par litre. Le malade reçut des transfusions de sang total et fut perfusé. Il mourut le 30 Septembre 1964. La nécropsie révéla un myélome diffus des os avec atteinte hépatique et rénale.

C)- Cas 3 :

- J. A., une femme noire de 72 ans, fut admise à l'hôpital le 18 Mars 1964 pour des douleurs gastriques et un ballonnement abdominal depuis trois ou quatre jours, associés à une fatigue et une faiblesse remontant à trois mois. La malade avait été antérieurement hospitalisée en 1956 pour une cholécystite, en 1959 pour un infarctus myocardique et en 1961 pour une insuffisance coronarienne. Elle était une diabétique, mais avait interrompu son traitement insulinique depuis plusieurs années après une réaction allergique ; son diabète avait été équilibré par un régime hypoglucidique. Elle avait subi une ménopause chirurgicale à l'âge de 32 ans, à la suite d'une intervention pour fibrome. Elle fut admise, quelques années auparavant, pour une scoliose associée à des douleurs intermittentes des régions dorsales basse et moyenne. Elle eut des accès de palpitations, d'oedèmes malléolaires, de dyspnée progressive à l'effort, il y a plus de cinq ans. La patiente était née en Caroline du Sud et plus tard émigra avec sa famille en Caroline du Nord. Elle habitait New-York depuis 1933. Elle était, autrefois, professeur de mathématiques et d'histoire et fut plus tard couturière ; elle fut mariée à deux reprises, mais n'eut pas d'enfant.

Un frère était mort au "Veterans Hospital" pour un carcinome colique ; une soeur mourut également en Caroline du Nord d'une affection maligne présumée être non myélomateuse d'aspect ; un autre frère (Cas 1) mourut de myélome multiple au "Kings County Hospital" ; l'autre frère de la patiente (Cas 2) était vivant avec un myélome multiple ; le père de la patiente décéda d'hypertension ; sa mère mourut d'une affection cardiaque à 79 ans.

- L'examen révéla une tension à 16-11 avec un pouls irrégulier à 84, des exsudats diabétiques et des zones hémorragiques au fond d'oeil, un souffle protosystolique sur tout le bord gauche du coeur, des râles bronchiques humides diffus. Le rachis était cypho-scoliotique de façon marquée ; l'abdomen était distendu et tympanique et une vésicule pierreuse et tuméfiée pouvait être palpée. Il existait, en outre, une matité abdominale liquidienne fluctuante. A l'exception d'un oedème prétibial bilatéral, l'examen ne révéla par ailleurs rien de notable.

- Aux examens complémentaires :

. L'hémoglobine était à 12 g avec hématocrite à 35 %.

. Leucocytose à 10.600 avec 48 % de neutrophiles, 46 % de lymphocytes, 1 % d'éosinophiles et 5 % de monocytes.

. La vitesse de sédimentation était à 50 mm avec un sérum légèrement lactescent.

. Protidémie à 58 g/l avec 40 g d'albumine.

. Il n'existait pas de protéinurie de BENCE JONES, malgré une albuminurie vraie.

. L'électrophorèse sérique du 15-3-1964 montra une hypergammaglobulinémie.

. La moelle osseuse révéla 30 % de plasmocytes dont de nombreux à 3 et 4 noyaux.

. L'examen radiologique s'avéra négatif.

- La patiente quitta l'hôpital le 18 Mars 1964, avec les diagnostics suivants : hypergammaglobulinémie, rétinopathie diabétique et affection cardio-vasculaire hypertensive et athéroscléreuse avec défaillance cardiaque congestive.

- Du fait de l'hypergammaglobulinémie, elle fut réadmise à l'hôpital pour investigations complémentaires le 21 Mars 1964. Les électrophorèses répé-

tées sur papier montrèrent une gammaglobulinémie à 44,7 % ; un étalement du sang périphérique montra quelques rares plasmocytes ; le test cryoglobulinique était négatif. A l'exception de la décompensation cardiaque et de la distension abdominale, les recherches physiques et de laboratoire étaient pratiquement inchangées par rapport aux précédentes.

- La malade fut suivie alors en consultation externe, les électrophorèses répétées ayant permis d'évoquer un myélome multiple ; l'immuno-électrophorèse sérique avec une anti-gamma-2-globuline spécifique et un anti-sérum révéla une inflation monoclonale dans la fraction gamma-2-globulinique, évocatrice de myélome multiple. Il n'y avait pas, dans les urines, de BENCE JONES, bien que l'électrophorèse urinaire du 26 Mars 1964 révéla un taux élevé de gamma-globulines. Les tests au Latex, de maladie lupique et de falciformation furent négatifs. Des électrophorèses et immuno-électrophorèses sériques répétées confirmèrent le myélome multiple le 4 Novembre 1964.

- La malade fut suivie régulièrement en consultation externe. Son anémie s'aggrava et une côte gauche postérieure devint suspecte de destruction ostéolytique sur la radio pulmonaire (cette dernière découverte étant, en fait, difficile à apprécier en raison d'une sévère cypho-scoliose). Elle se plaignait de douleurs diffuses plus ou moins modérées et parfois sévères au niveau des os. Ces douleurs furent soulagées par des analgésiques. La patiente mourut brusquement, à domicile, le 22 Décembre 1965. La nécropsie révéla un myélome du crâne, des côtes, du rachis, des os longs et des reins. L'immuno-électrophorèse sérique post-mortem, l'étude du liquide céphalo-rachidien et du liquide péricardique révélèrent des altérations parfaitement identiques à celles observées antérieurement chez cette patiente et évocatrices de myélome multiple.

XI - En 1967, R. [illegible]MS rapporte le cas d'un myélome ayant touché deux frères âgés respectivement de 57 et 59 ans. (Le troisième frère et une soeur étant vivants et en bonne santé en 1967).

A)- Cas 1 :

- M. B., un homme de 57 ans, fut admis au "Temple University Hospital" en Février 1944, pour des douleurs dorsales basses avec irradiations sciatiques gauches remontant à trois mois.

- Les examens révélèrent :

. sur les radiographies, une anomalie du corps de L1 pouvant être considérée comme bénigne ; un mois et demi après, une arthrodèse vertébrale fut réalisée sans qu'une biopsie osseuse ait pu être faite. En deux mois, il y eut une destruction de L1 incluant les pédicules et faisant alors suspecter un processus malin.

L'examen radiologique du reste du squelette ne montra aucune autre lésion.

. Une biopsie à l'aiguille de la vertèbre révéla des plasmocytes et une radiothérapie fut instituée.

. En cinq mois, de multiples lésions destructrices étaient apparues au niveau du crâne et, une année plus tard, on notait une diffusion étendue au squelette.

- Le malade fut alors soumis au phosphore radio-actif ; il développa une pancytopénie et mourut en Février 1946. Il n'est fait état d'aucun examen de laboratoire (hormis les numérations et formules sanguines succédant au traitement par phosphore 32).

B)- Cas 2 :

- H. B., un homme de 59 ans, frère du cas 1,

vint de lui-même, en Février 1941, pour une douleur sternale consécutive à une chute survenue un an auparavant : douleur provoquée par le mouvement, la toux, l'éternuement ou les efforts, et qui devint permanente ultérieurement. Quelques mois avant son admission, une tuméfaction bombée était apparue sur le sternum.

- L'examen physique s'avéra normal, à l'exception de cette masse sternale ferme au niveau de la troisième et de la quatrième côte.

- Aux examens complémentaires :

. une biopsie de cette tumeur montra des plasmocytes ;

. des clichés panoramiques du squelette ne montrèrent aucune autre lésion ;

. les examens de laboratoire révélèrent: une analyse urinaire normale sans protéine de BENCE JONES ; une protidémie à 73 g/l avec 54 g d'albumine et 19 g de globulines ; une calcémie à 100 mg/l ; à l'hémogramme, 4.200.000 hématies avec 12,7 g d'hémoglobine et 4.300 leucocytes.

- Le patient subit une irradiation sternale et reçut également un traitement de stilbamidine, puis partit pour la Floride où il décéda deux à trois ans plus tard. Aucun détail supplémentaire ne fut obtenu.

COMMENTAIRES

Les observations de myélome familial soulèvent de nombreuses questions, auxquelles il est actuellement difficile d'apporter une réponse précise. Parmi les multiples aspects de ce problème, nous retiendrons plus particulièrement cinq points :

1 - Les myélomes familiaux présentent-ils certains caractères particuliers par rapport aux formes habituelles de la maladie ?

2 - Les observations familiales font-elles apparaître, au sein d'une même famille; des anomalies cliniques et biologiques identiques chez les sujets atteints, et démontrent-elles en particulier une corrélation entre les globulines pathologiques des sujets apparentés ?

3 - Le dépistage d'anomalies biologiques infracliniques, chez les ascendants ou collatéraux, apparemment sains, de sujets atteints de myélome familial, peut-il apporter un argument supplémentaire en faveur d'un facteur héréditaire, et permet-il d'élargir le cadre, en pratique très restreint, des formes familiales ?

4 - Les études caryotypiques effectuées jusqu'ici permettent-elles d'ajouter un élément supplémentaire en faveur de l'intervention d'un facteur génétique ?

5 - L'association de myélome familial avec d'autres affections, soit comportant un facteur

héréditaire, soit de nature maligne, peut-elle enfin être retenue comme un argument supplémentaire en faveur de l'intervention d'un facteur héréditaire.?

o o

I - CARACTERES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES MYELOMES FAMILIAUX CONSIDERES DANS LEUR ENSEMBLE.

A)- L'analyse des caractères cliniques et biologiques des myélomes familiaux considérés dans leur ensemble ne semble en aucun point, comme le montre le tableau ci-dessous, faire ressortir de particularités ou de prédominance significative d'ordre symptomatique.

(Cf. Tableau p. 79)

B)- Les observations de myélomes familiaux ne peuvent être ainsi, d'après ces éléments, séparées des observations habituelles de maladie de Kahler isolée.

1- Il est difficile, en effet, sur une telle énumération de signes, si fréquents au cours du myélome, d'évoquer une prépondérance de tel ou tel symptôme dans le cadre des myélomes strictement familiaux, ces symptômes étant l'apanage en règle de tout myélome.

2- Tout au plus, peut-on signaler, sur ces 26 cas :

. la légère prépondérance féminine (13 pour 11 mâles) ;

. la fréquence des myélomes entre frères et/ou soeurs (10), comparativement aux deux cas ayant touché un parent et un ou plusieurs enfants ;

. l'âge moyen de tous ces cas qui se situe vers 62 ans et 3 mois.

FACTEURS	SIGNES GENERAUX		SIGNES FONCTIONNELS		SIGNES PHYSIQUES	
Cliniques	- Amaigrissement	8	- Douleurs osseuses : • dorso-lombalgies • costo-sternales • des mains - Asthénie	 20 4 1 13	- Pâleur - Tuméfaction osseuse: • dorsale • sternale - Age moyen se situant entre 47 et 76 ans.	8 3 4
Para-cliniques	DANS LE SANG		DANS LES URINES		SUR LES CLICHES	
	- Anémie - Leucopénie - Hyperazotémie - Sédimentation accélérée - Hypoprotidémie - Protidémie normale - Hyperprotidémie - Hypergammaglobulinémie - Hypogammaglobulinémie - Hypo-albuminémie - Hyperalbuminémie - Hypercalcémie - Hyperphosphorémie	20 9 6 11 5 6 7 14 4 13 3 2 2	- Albuminurie vraie - Protéine de Bence Jones DANS LA MOELLE - Plasmocytose médullaire franche	17 9 20	- Déminéralisation diffuse ou élective - Lacunes à l'emporte-pièce - Tassement vertébral - Fractures osseuses (côtes, pubis, fémur)	14 13 10 5

II - RECHERCHE, AU SEIN D'UNE MÊME FAMILLE, PARMI LES SUJETS ATTEINTS DE PARTICULARITES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES IDENTIFIEES ENTRE ASCENDANTS OU COLLATERAUX

A)- L'analyse globale des points communs aux maladies de Kahler observées dans une même famille, si l'on s'en tient à des données très générales, ne paraît pas, d'autre part, démontrer l'existence de caractères identiques chez les ascendants ou les collatéraux. Les points communs, au sein d'une même famille, sont consignés dans le tableau suivant :

(Cf. pages 82 et 83)

Il faut reconnaître que de nombreuses observations de myélome familial comportent une étude relativement fragmentaire et ne permettent pas de dire avec précision s'il existe une corrélation, dans une même famille, entre les cas rapportés :

1 - Les analogies observées dans une même famille sont, en effet, le plus souvent très fragiles et au demeurant peu convaincantes :

a)- Les deux soeurs étudiées par MANDEMA et WILDERVANCK avaient toutes deux une protéinurie de Bence Jones ; malheureusement, le pic gammaglobulinique à l'électrophorèse trouvé chez l'une des soeurs n'a pas été recherché chez l'autre.

b)- Chez les deux frères observés par HERRELL et RUFF, on découvre une hypo-albuminémie avec hyperglobulinemie, mais la protéinurie de Bence Jones, découverte chez l'un, manque chez l'autre.

c)- Dans le cas des deux soeurs rapporté par DORIS I. MANSON, les deux patientes avaient une anémie, une vitesse de sédimentation augmentée, une albuminurie sans protéinurie de Bence Jones. Toutes deux souffraient de douleurs dorso-lombaires avec, à la radio, une ostéoporose du rachis, mais aucune n'avait de modifications crâniennes. Toutes

deux avaient une hypo-albuminémie modérée avec hyperglobulinémie.

d)- De même, chez les malades étudiés par ALEXANDER et BENJAMINOFF, seuls quelques points cliniques et de laboratoire les réunissent : anémie, douleurs osseuses, asthénie et albuminurie furent retrouvées chez chacun d'entre eux, ainsi qu'une plasmocytose médullaire flagrante ; par contre, une hépatomégalie fut trouvée sur le premier cas, mais non chez les autres, et si les radiographies des deux frères révélèrent des lacunes à l'emporte-pièce avec tumeur molle thoracique gauche, une seule côte paraissait relativement suspecte chez la soeur.

2 - Les différences cliniques et biologiques paraissent également très fréquentes au sein d'une même famille :

a)- C'est le cas des deux observations rapportées par R. ROBBINS, où les données de laboratoire sont fragmentaires : le dossier du cas 1 ne montre aucune recherche de protéinurie de Bence Jones et d'une dysglobulinémie..., alors que les données radiographiques et biopsiques ont bien établi le diagnostic de myélome.

b)- De même, il existe des divergences chez les deux frères décrits par GROSSMAN : le premier patient avait une hyperglobulinémie et une fracture vertébrale compressive secondaire à une destruction osseuse , les perturbations rénales majeures étant probablement liées à un dépôt protéique anormal. Chez le second patient, un dépôt amyloïde dans le canal carpien fut mis en évidence, mais aucune anomalie séro-globulinique ne fut détectée et l'étude du squelette ne permit en aucune façon de suspecter un myélome. Quant à l'arythmie cardiaque, à l'atteinte coronarienne, la possibilité d'une complication amyloïde a été soulevée ; mais en l'absence d'autopsie, toute certitude fut impossible pour étayer une telle hypothèse.

CAS	CLINIQUE	LABORATOIRE	RADIOLOGIE
Pr. DEPARIS, 1969 Mère et fille	- Asthénie	- Anémie - Leucopénie - Sédimentation plus ou moins augmentée - Hyperphosphorémie - Plasmocytose médullaire	- Déminéralisation diffuse
MANDEMA et WILDERVANCK, 1954 Deux soeurs	- Douleurs rachidiennes - Asthénie - Pâleur - Hépatomégalie	- Anémie - Protéinurie de Bence Jones	- Géodes crâniennes - Ostéoporose lombaire
NADEAU, MAGALINI et STEFANINI, 1956 Père, fils et fille	- Amaigrissement - Asthénie	- Albuminurie	- Nombreuses zones arrondies ostéolytiques
HERREL, RUFF et BAYRD, 1958 Deux frères	- Dorsalgies et lombalgies avec irradiations - Limitation vertébrale avec contracture paravertébrale	- Albuminurie - Anémie modérée avec rouleaux érythrocytaires - Sédimentation accélérée - Hypoalbuminémie avec hyperglobulinémie - Plasmocytose médullaire	- Tassement lombaire - Déminéralisation iliaque et crânienne
HIRSCH et SCHWARZ, 1959 Deux soeurs	- Douleurs osseuses et articulaires - Asthénie		

D.I. MANSON, 1961 Deux soeurs	- Douleurs vertébrales - Sensibilité osseuse - Pâleur	- Anémie - Albuminurie sans Bence Jones - Sédimentation accélérée - Hypoalbuminémie avec hyperglobulinémie - Plasmocytose médullaire	- Ostéoporose diffuse - Pas de lésion crânienne
L.A. GROSSMAN, 1963 Deux frères	- Douleurs osseuses	- Albuminurie - Anémie modérée - Plasmocytose médullaire	
LEONCINI et KORNGOLD 1964 Deux soeurs	- Douleurs osseuses - Asthénie - Pâleur	- Anémie	- Lacunes crâniennes
T.F. THOMAS, 1964 Un frère et une soeur	- Pâleur - Dorso-lombalgies	- Anémie - Albuminurie - Hypoalbuminémie - Plasmocytose médullaire	- Affaissement vertébral
ALEXANDER et BENNINGHOFF, 1965 2 frères et 1 soeur	- Douleurs osseuses - Asthénie	- Anémie - Albuminurie - Plasmocytose médullaire	
R. ROBBINS, 1967 Deux frères	- Douleurs osseuses	- Plasmocytose médullaire	

c)- Enfin, dans nos observations personnelles, la maladie de Madame S... se traduisait par une anémie fébrile sans lacunes osseuses radiologiques, alors que la maladie de Melle S... avait une expression plus typique et se révélait par une atteinte squelettique caractéristique.

B)- L'analyse plus précise de la dysglobulinémie, chez les membres d'une même famille, aurait un plus grand intérêt dans ce débat, et la constatation d'une formule dysprotidique identique, au sein d'une même famille, pourrait représenter un élément en faveur de l'intervention d'un facteur héréditaire. Malheureusement, une telle étude n'a été effectuée que dans un petit nombre d'observations de myélome familial et ce fait interdit de porter actuellement sur ce point de conclusion définitive.

1 - Dans les observations étudiées par LEONCINI et KORNGOLD, le sérum d'une soeur contenait de grandes quantités de gammaglobulines 1 A.M., le sérum de l'autre contenait des protéines de Bence Jones, retrouvées également dans les urines, et de plus la mobilité électrophorétique des deux protéines anormales était différente. De l'avis même des auteurs, il apparaît, à première vue, que ces études électrophorétiques et immunologiques ne plaident pas en faveur d'un trouble génétique.

- Dans les observations personnelles que nous rapportons, le type de dysglobulinémie était également différent chez la mère et la fille.

. Chez la mère, le sérum contenait une forte quantité d'immunoglobulines G dont le type de chaînes légères n'a pu être déterminé avec diminution considérable des immuloglobulines gamma A.

. Chez la fille, on notait dans le sérum une diminution légère des IgG avec augmentation discrète des IgA et surtout la présence d'une protéine de Bence Jones type kappa retrouvée en grande quantité dans les urines.

Ainsi, les données actuelles sont-elles à la fois très rares et très discordantes d'un sujet à l'autre, dans une même famille.

2 - Une meilleure approche de ce problème pourrait être offerte par la détermination antigénique de la globuline pathologique, au sein d'une même famille. La démonstration de l'appartenance d'un même groupe antigénique des globulines recueillies chez les ascendants ou collatéraux pourrait, en effet, venir à l'appui de la théorie faisant intervenir un facteur familial.

Mais, dans ce domaine encore, les études sont trop rares pour autoriser à des conclusions formelles :

a)- Les observations de LEONCINI et KORNGOLD sont, à cet égard toutefois, particulièrement intéressantes :

- Les auteurs soulignent que le seul point commun entre les globulines anormales des deux soeurs était leur appartenance au même type antigénique du groupe 2.

Ils formulent ainsi l'hypothèse que, si un sujet possède à la fois une hypergammaglobulinémie et une protéine de Bence Jones, ces anomalies peuvent être de même type antigénique et, en accord avec SALOMON et coll., seraient alors produites par les mêmes cellules.

- Ils admettent toutefois qu'une telle constatation ne revêt pas, du fait de son caractère isolé, une valeur absolue.

b)- L'étude, dans nos observations personnelles, a pu être effectuée grâce à l'obligeance du Docteur ROPARTZ, du "Centre Départemental de Transfusion Sanguine et de Génétique Humaine de Rouen". L'analyse des facteurs Gm des sérums de la

famille étudiée, où existe d'une part un sujet ayant un myélome gamma G, tandis qu'un autre présente un myélome à chaînes légères sériques (Bence Jones), ne peut apporter d'arguments montrant l'absence d'identité entre les deux globulines pathologiques. Seule la comparaison du phénotype Gm de deux myélomes gamma G, après isolement de la protéine, peut démontrer l'existence d'un sous-type différent chez chacun d'entre eux. Ce ne peut être le cas dans cette observation, où les deux myélomes sont de type différent. Aucune autre conclusion ne peut être tirée des résultats portant sur les facteurs Gm, Inv et ISf.

De nouvelles recherches sont, semble-t-il, nécessaires, donc avant d'accorder à ces faits une valeur décisive dans le problème du myélome familial.

III - LE DEPISTAGE D'ANOMALIES PROTIDIQUES INFRACLINIQUES chez des collatéraux ou ascendants apparemment sains, en cas de myélome familial, pourrait présenter un réel intérêt, tant sur le plan pratique que dans le domaine théorique.

De telles anomalies pourraient permettre, en effet, d'élargir - en dépit des incertitudes que peut comporter la présence d'anomalies isolées - le cadre des formes familiales de maladie de Kahler.

Mais ici encore, les faits sont très rares, et on observe, dans les différentes familles étudiées sur ce plan, des discordances qui ne permettent pas de conclure actuellement.

A)- Les familles où de telles anomalies ont pu être décelées sont très rares. En pratique, seule l'observation de NADEAU, MAGALINI et STEFANINI est à classer dans ce groupe : ces auteurs, en effet, pratiquèrent une enquête systématique sur 9 membres apparemment sains de la même famille et découvrirent, chez une fille de 60 ans, une sédimentation accélérée

avec une hyper-globulinémie : cette découverte, bien que d'estimation limitée, pouvait être interprétée comme une manifestation précoce de myélome multiple, cette possibilité étant à souligner par le fait que l'anomalie consistait en une augmentation de la fraction bêta-globulinique (aussi bien que dans la fraction alpha-globulinique), chez un sujet dont la soeur avait un myélome multiple avec une inflation prédominante de la fraction bêta-globulinique... Il est malheureusement dommage qu'aucune ponction sternale n'ait pu être pratiquée, pouvant ainsi apporter un argument supplémentaire à cette hypothèse.

B)- En revanche, les constatations négatives sont plus fréquentes :

1 - ALEXANDER et BENNINGHOFF notèrent l'absence d'anomalie électrophorétique par une étude effectuée sur les 11 enfants des deux frères atteints de myélome (cas 1 et cas 2) ; leur âge s'échelonnait de 23 ans à 44 ans.

2 - D'après nos observations personnelles:

a)- Une soeur de la malade I avait une vitesse de sédimentation et une électrophorèse normales.

b)- L'étude du frère de la malade II ne permit de déceler aucune anomalie de la vitesse de sédimentation et de l'immuno-électrophorèse.

C)- De fait, la valeur accordée à de tels faits est difficile à préciser. On peut, en effet, souligner qu'une enquête familiale négative ne permet évidemment pas d'exclure le développement, à l'avenir, d'une maladie de Kahler ; il est évident, d'autre part, qu'une enquête positive, révélant des anomalies protidiques isolées, constitue seulement un élément de suspicion, mais demeure souvent difficile à interpréter.

IV - L'INTÉRÊT DES ÉTUDES CARYOTYPIQUES, déjà souligné dans les formes habituelles du myélome, paraît évidemment encore plus important dans les observations de formes familiales de maladie de Kahler.

A)- Les anomalies du caryotype au cours de la maladie de Kahler :

1- Leur description : Il faut reconnaître que les résultats concernant les aberrations du caryotype sont encore bien fragmentaires (contrairement aux travaux récents, en nombre limité, mais tous concordants, qui ont mis en évidence une anomalie chromosomique dans la macroglobulinémie de Waldenström : grand chromosome surnuméraire entre les paires de chromosomes 2 et 3 sur cellules de moelle osseuse).

a)- En 1963, DURING montra que 5 de ses 9 patients présentaient des aberrations chromosomiques à des degrés et des types divers.

b)- Sur 2 des 5 malades traités, BOTTURA montra des anomalies chromosomiques variées :

- Un patient avait une cellule qualitativement perturbée par un chromosome de structure anormale et de nombreux fragments.

- L'autre patient avait deux clônes distincts de cellules : une lignée normale diploïde, l'autre ayant 45 chromosomes avec un chromosome manifestement absent.

c)- De même, BOTTURA et FERRARI, étudiant 4 myélomes non traités, ont décrit une anomalie du caryotype pour l'un d'eux, de type alpha-2 à l'électrophorèse :

- par examen direct de la moelle osseuse, ces auteurs observent 34 cellules sur 50 avec 45 chromosomes.

- Dans toutes les cellules anormales, manque un petit chromosome acrocentrique du type n° 21

ou 22 ou Y.

d)- Le malade décrit par CASTOLDI avait deux lignées de cellules "hypodiploïdes" dans les cultures de moelle avec des altérations variables du caryotype, mais il montra l'existence d'un centromère de siège aberrant dans toutes les cellules. Cet auteur et ses collaborateurs ont alors suggéré que les anomalies chromosomiques rappelaient des déséquilibres chromosomiques fréquemment associés aux processus malins.

e)- LEWIS et MAC TAGGART, en 1963, rapportent l'étude de 3 malades, chez lesquels des altérations chromosomiques de nature variable furent décelées ;

- Et contrairement à l'hypoploïdie rencontrée par BOTTURA et CASTOLDI, les anomalies de ces 3 cas comportèrent des cellules à chromosomes surnuméraires, et dans un de cas cas il n'existait aucune lignée cellulaire normale. L'étude fut pratiquée sur des cellules en métaphase de ponction sternale selon deux méthodes : après 24 et 48 heures de culture, et par une technique directe sans culture.

- Il est intéressant de signaler que, chez l'un des malades ne se trouvant pas en poussée evolutive, aucune anomalie chromosomique ne fut décelée.

f)- Signalons l'étude de FJELDE, en 1962, sur la transplantation de plasmocytes malins de souris qui révéla, dans les préparations chromosomiques de tissu tumoral prélevé, 4 lignées anormales.

g)- Enfin, particulièrement intéressante est une étude chromosomique de DAS et AIKAT, en 1967, sur 5 cas non familiaux de myélome authentique :

- Ces études furent pratiquées sur des myélomes non traités par culture des leucocytes dans le sang périphérique et par analyse directe de

la moelle sternale sans culture.

- Sur les cultures leucocytaires, auc aucune anomalie numérique chromosomique ne fut observée dans les 5 cas.

- Par contre, sur les cellules médullaires, 4 cas présentaient des aberrations notables :

. Dans le cas 2, deux types de cellules furent schématiquement individualisés : l'un avec 46 chromosomes, et l'autre avec 45 chromosomes. Sur 25 cellules en métaphase à 46 chromosomes, 9 montraient un chromosome géant de la série B, probablement B4, avec un chromosome A3 plus petit suggérant une translocation A3-B4 ; 8 autres cellules à 46 chromosomes montraient une redistribution caryotypique caractérisée par la perte d'un chromosome des séries A, probablement A3, l'absence d'un chromosome des séries C (monosomie C9) et un chromosome surnuméraire ayant la taille de C6, mais avec un centromère presque médian, avec en plus un chromosome surnuméraire dans les séries G. Parmi les 26 métaphases à 45 chromosomes, 10 révélaient 2 chromosomes surnuméraires dans les séries C, alors que d'autres ne montraient aucune caractéristique notable.

. Dans le cas 3, 2 types de cellules en métaphase prédominaient : l'un de 30 cellules à 46 chromosomes, et l'autre de 26 cellules à 44 chromosomes. Les cellules diploïdes ne montraient aucune anomalie dans la répartition ou la morphologie de leurs chromosomes. Les cellules pathologiques présentaient des anomalies disparates, notamment dans la redistribution des différents groupes chromosomiques. Toutefois, parmi 26 métaphases à 44 chromosomes, 9 affichaient la perte d'un chromosome dans les séries A (monosomie A3) et la perte d'un autre dans les séries C (monosomie C12).

. Dans le cas 4, 65 métaphases furent analysées : 33 cellules avaient 45 chromosomes, 25 autres avaient 46 chromosomes, et le reste

des cellules montrait des chromosomes dont le nombre oscillait de 47 à 50. Les cellules à 45 chromosomes révélaient différents types d'anomalies caryotypiques : 20 cellules avaient une monosomie C12 ou 22 ; 6 d'entre elles avaient une anomalie supplémentaire par l'existence d'un chromosome à 2 centromères en A2 ; 13 cellules à 45 chromosomes avaient seulement 5 chromosomes dans les séries A, probablement monosomie A3. Des 26 métaphases à 46 chromosomes, 6 montraient une inégalité des chromosomes homologues dans les paires A1 et A2, suggérant une translocation A1/A2. Parmi les cellules dont le nombre chromosomique variait de 47 à 50, des caryotypes extrêmement polymorphes, impossibles à schématiser, furent mis en évidence.

. Dans le cas 5, 72 métaphases furent analysées : 29 de celles-ci avaient 46 chromosomes avec une formule gonosomique femelle normale ; le reste des cellules montrait une "hyperdiploïdie" avec un nombre chromosomique variant de 47 à 50. La structure chromosomique dans ces cellules était variable : sur 16 cellules à 47 chromosomes, 8 montraient une altération notable à 2 chromosomes surnuméraires dans les séries G et la perte d'un chromosome dans les séries C (C12 monosomie) ; sur 5 des 12 cellules à 48 chromosomes, il existait 2 chromosomes surnuméraires dans les séries C ; les mêmes cellules avaient également un chromosome géant (B4) avec une translocation possible A2/B4. Il existait 10 métaphases à 50 chromosomes et 4 de celles-ci révélèrent à l'analyse un certain nombre d'anomalies portant notamment sur la répartition chromosomique, également retrouvées sur d'autres cellules "dysploïdes" difficilement schématisables.

Ultérieurement, des constrictions des bras chromosomiques furent notées dans les séries C, B, A et D, sur quelques métaphases de ces quatre cas. Quelques polyploïdies furent également relevées dans ces cas.

- Dans cette étude de DAS portant

sur 5 cas non traités de myélome, 4 présentaient donc des aberrations manifestes, tant quantitatives ("hypodiploïdie, hyperdiploïdie, pseudodiploïdie, polyploïdie") que qualitatives (chromosomes dicentriques, chromosomes géants, translocations, fissures et cassures). Il est toutefois évident qu'à côté de ces altérations, un large pourcentage de cellules analysées (39 à 50 %) avait un contenu chromosomique parfaitement normal. Quoi qu'il en soit, les auteurs signalent que des plasmocytes lors du myélome peuvent ne révéler aucune modification patente du caryotype, la possibilité d'altérations infra-microscopiques étant toujours dans le domaine du possible (ce qui aurait pu se produire pour le cas 1) : c'est également, semble-t-il, l'opinion de HAUSCHKA.

La grande diversité d'aberrations chromosomiques, non seulement d'un cas sur l'autre, mais aussi dans un même cas, est un trait marquant de cette étude qui ne permet malheureusement aucune conclusion précise ou satisfaisante. Les études détaillées des caryotypes dans un grand nombre de métaphases révélèrent toutefois que les anomalies chromosomiques portaient sur presque tous les groupes, mais que certains groupes semblaient plus fréquemment affectés que d'autres, notamment et par ordre décroissant dans les séries C, A, G et E, et que d'autres l'étaient moins (séries D et F). La perte ou le gain de chromosomes dans les séries C est retrouvé avec presque une égale fréquence : ces anomalies caryotypiques supplèrent celles décrites dans les cas de leucémie aiguë.

Il est, en outre, à signaler que la perte d'un chromosome dans les séries A fut retrouvée dans un certain nombre de cellules à caryotypes numériquement perturbés de chacun de ces 4 cas. Des résultats analogues furent également rapportés par CASTOLDI et coll. sur 13 de 51 métaphases analysées dans un cas de myélome multiple.

La présence de chromosomes géants

dans les séries B (+4) d'un certain nombre de cellules dans 2 cas (cas 2 et 5) et de probables translocations des séries A/? et A/A dans les cas 2, 4 et 5, constitue d'intéressantes observations. L'interprétation de ces résultats est rendue difficile du fait du nombre restreint de cellules étudiées. La monosomie du chromosome G21 ou 22, observée sur 20 cellules à 45 chromosomes du cas 4, est également intéressante du fait que les chromosomes de ces séries sont spécifiquement perturbés dans la leucémie myéloïde chronique : BOTTURA a également rapporté un cas de myélome multiple dans lequel un clone de cellule montrait une monosomie G21 ou 22. La signification de cette anomalie dépend évidemment de la fréquence avec laquelle elle est rencontrée dans le myélome multiple..., mais jusqu'ici ce résultat ne paraît avoir été cité qu'à deux reprises : l'une dans cette observation, et l'autre antérieurement dans celle de BOTTURA.

Dans cette étude, outre les altérations numériques prédominantes du caryotype, les anomalies structurales furent également retrouvées sur moins de 10 cellules et n'avaient pas été antérieurement rapportées dans le myélome multiple. La parenté précise du trouble quantitatif des caryotypes à la genèse des leucémies et des processus néoplasiques reste encore à clarifier.

Toutefois, la grande diversité de variation numérique des chromosomes et de leur redistribution, ainsi que les quelques anomalies structurales de déplétion et translocation, comme elles ont été décrites ici, représentent probablement le déséquilibre génétique de clones cellulaires associé aux processus néoplasiques.

2- <u>Leur interprétation</u> : Cette notion d'altération chromosomique serait séduisante pour expliquer et la pathogénie et le caractère héréditaire du désordre :

a)- En effet, il pourrait exister une

sécrétion élective de telle protéine myélomateuse par des cellules myélomateuses possédant un caryotype déterminé : il serait ainsi intéressant de savoir si une altération de facteurs génétiques serait susceptible de déterminer des modifications électives des types antigéniques globuliniques, expliquant la dysglobulinémie monoclonale des plasmocytes cancéreux. Cette étude de l'hérédité des gènes "Gm" fut faite par GRUBB, STEINBERG et coll. et HARBOE et coll..

b)- De même, on pourrait se demander si le degré d'altération caryotypique représente un test de l'importance de la malignité dans chaque cas et s'il existe un parallélisme entre les deux : la régression des anomalies du caryotype ayant été constatée dans un cas de rémission évolutive, peut-être du fait de l'action caryolytique des antimitotiques. LEWIS et coll., qui ont observé des anomalies chromosomiques chez des myélomateux, anomalies qui consistaient en variations du nombre des chromosomes durant la rechute, pensèrent que celles-ci pouvaient mieux expliquer la pathogénie de la maladie, plutôt que les modifications morphologiques des chromosomes qui semblent plus être la conséquence que le point de départ du processus malin.

c)- Quant à la fréquence particulière des aberrations chromosomiques au cours du myélome familial, elle est impossible à préciser étant donné que l'étude du caryotype n'a pas été faite dans la majorité des observations relevées.

B)- Les études du caryotype dans les formes familiales de maladie de Kahler :

De telles études sont malheureusement actuellement trop peu nombreuses. Elles n'ont été effectuées, à notre connaissance, que chez 2 des patients étudiés par ALEXANDER et BENNINGHOFF, auxquelles nous pouvons ajouter celles réalisées grâce à l'obligeance du Docteur BERGER (Service du Professeur LEJEUNE) sur nos deux cas personnels. Dans ces différentes obser-

vations, l'étude caryotypique se révèle normale, mais il est évidemment prématuré de conclure d'après des recherches aussi limitées.

V- L'ASSOCIATION DE MALADIE DE KAHLER FAMILIALE A D'AUTRES AFFECTIONS

peut retenir l'attention, dans la mesure où elle évoque l'intervention d'un facteur héréditaire ou suggère une prédisposition familiale aux affections malignes :

A)- L'association à une maladie de Biermer, où l'intervention d'un facteur héréditaire est généralement admise, a été signalée :

1- MANDEMA et WILDERVANCK ont attiré l'attention sur la présence d'une anémie de Biermer chez la troisième soeur.

2- La mère des deux frères rapportés par HERRELL, RUFF et BAYRD semble décédée d'une anémie pernicieuse.

3- De même, une des deux soeurs citées par DORIS I. MANSON avait initialement des signes cliniques et surtout biologiques très en faveur d'une anémie pernicieuse.

Il est dort douteux qu'il existe un rapport entre cette dernière et le myélome; mais une telle association ne semblait pas avoir été observée jusque là, alors que des cas de leucémie et d'anémie de Biermer dans une même famille avaient déjà été signalés.

B)- L'association à d'autres affections malignes :

1- La littérature, en effet, a insisté à plusieurs reprises sur la survenue d'un myélome multiple dans des familles ayant une incidence élevée d'autres formes d'affections malignes (NADEAU et

MAGALINI).

2- L'étude familiale des trois cas d'ALEXANDER et BERNHOFF retrouve notamment un frère décédé d'un cancer colique et une soeur morte d'une affection maligne non myélomateuse.

C)- La coexistence d'affections ostéo-articulaires est d'interprétation encore plus difficile :

1- Le cas le plus frappant est celui rapporté par HIRSCH et SCHWARZ où, à travers cinq générations, on note une altération plus ou moins importante du rachis ou du système locomoteur.

2- S'agit-il d'une déficience organique familiale du système osseux ? Cette déficience pouvant prédisposer l'organisme à un processus néoplasique, ou se comportant comme une partie d'un facteur carcinogénétique ? C'est en tout cas l'opinion de K.H. BAUERS.

DONNEES SYNTHETIQUES

I - L'INCIDENCE DES FORMES FAMILIALES DE MYELOME MULTIPLE est difficile à apprécier :

A l'époque où W. ROBBINS rapporta deux cas de myélome chez deux frères (Mai 1967), il y eut 79 cas de myélome hospitalisés au "Temple University Hospital". Sur une inspection soigneuse des noms de famille, il estima approximativement l'incidence familiale à 2,5 % de l'ensemble des cas de myélome : cette proportion ne concernant que les malades hospitalisés. Il est donc probable que cette incidence familiale est supérieure, si l'on tient compte des malades non hospitalisés porteurs de l'affection encore à l'état latent et sans traduction fonctionnelle ou traités pour une "affection rhumatologique" encore non étiquetée.

II - L'EXISTENCE D'UN FACTEUR HEREDITAIRE n'est pas formellement démontrée :

Les observations rapportées de myélome familial sont fort rares. Les études immunologiques et les recherches des anomalies caryotypiques n'ont pas permis d'apporter actuellement d'arguments décisifs et irréfutables.

L'interprétation des faits recueillis à ce propos n'est pas univoque :

A)- Certains auteurs estiment qu'il s'agit d'une simple coïncidence.

B)- D'autres auteurs, au contraire, admettent l'existence d'un facteur héréditaire :

1- Si l'on s'en réfère aux cas des deux soeurs relevés par MARFAN et WILDERVANCK en 1954, la fréquence des décès par Kahler aux Pays-Bas était de 57 personnes en 1949 (35 hommes et 22 femmes), 88 personnes en 1950 (56 hommes et 32 femmes), de 76 personnes en 1951 (40 hommes et 36 femmes) et de 106 personnes (53 hommes et 53 femmes) en 1952, sur une population d'environ 10 millions d'habitants.

Ils admettent donc que la possibilité que les deux soeurs aient contracté par hasard la maladie de Kahler est fort petite et soulèvent alors deux hypothèses :

a)- L'une, qui semble avoir leur faveur, est celle d'un mode de transmission dominant avec une pénétrance plus ou moins complète, le père ou la mère des deux soeurs ayant pu être porteur de cette mutation éventuellement avec un degré de pénétrance faible (peut-être le père décédé d'un "carcinome vertébral"), mutation qui aurait pu d'ailleurs se manifester dans une génération antérieure (aucune donnée précise malheureusement sur les causes de décès des grands-parents paternels et maternels). En cela, le myélome aurait beaucoup d'analogies avec les leucémies dont on connaît davantage l'existence de cas familiaux (GARDNER et d'autres) : le rôle d'un facteur génétique dans la genèse d'une leucémie lymphoïde a d'ailleurs été démontré par les expériences de MAC DOWELL sur des souris, bien que les circonstances extérieures aient eu également une grande influence.

b)- La seconde éventualité est celle d'une maladie récessive, supposant que les deux parents aient été hétérozygotes, porteurs de l'affection à l'état latent (prédisposition à la maladie) et que celle-ci se soit manifestée chez les deux filles en homozygotisme.

2- Mc KUSICK accorde une base génétique à ces cas et les inscrit même sur sa liste des affections autosomiques récessives.

EN CONCLUSION, comme le suggèrent ALEXANDER et BENNINGHOFF, des études plus approfondies dans le myélome, portant sur des recherches chromosomiques, des tests adéquats d'ultracentrifugation, ainsi que des tests immunochimiques plus spécifiques permettront peut-être de déterminer si des facteurs génétiques jouent réellement un rôle dans la pathogénie du myélome.

C O N C L U S I O N S

1 - Les formes familiales du myélome multiple sont extrêmement rares. Elles ne semblent pas présenter, par rapport aux formes habituelles, de particularités cliniques ou biologiques précises.

2 - Les études immunologiques effectuées - malheureusement dans un nombre de cas très restreint -, chez les sujets atteints au sein d'une même famille, ne permettent pas de conclure, d'une manière générale, à l'identité des globulines pathologiques.

3 - Toutefois, les déterminations du type antigénique des globulines pourraient, à l'avenir, permettre une meilleure approche de ce problème.

4 - Les études caryotypiques, réalisées dans quelques observations seulement de myélome familial, n'ont pas montré d'anomalies chromosomiques.

5 - Ainsi, l'interprétation de ces faits demeure-t-elle difficile. Considérées par certains comme l'expression d'une simple coïncidence, de telles observations paraissent à d'autres auteurs plaider en faveur de l'intervention d'un facteur héréditaire à l'origine de la maladie de Kahler.

VU & PERMIS D' IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

G. MANIGAND

B I B L I O G R A P H I E

REFERENCES PRINCIPALES

ALEXANDER L.L. and BENNINGHOFF D.L.- Familial Multiple Myeloma.- J. National Medical Association, 1965, vol. 57, N° 6, pages 471 à 475.

ALEXANDER L.L. and BENNINGHOFF D.L. - Familial Multiple Myeloma ; Final Pathological Findings in two brothers and a sister.- Journal of the National Medical Association, 1967, 59, pages 278 à 281.

CASTLEMAN B., KIRBEE B.U.- Case Records of the Massachusetts General Hospital.- The New-England Journal of Medicine, 1959, Vol. 260, pages 1336 à 1342.

FINE J.M. - Diagnostic biochimique et immunologique du myélome et de la maladie de Waldenström (dysglobulinémies ou hypergammaglobulinémies monoclonales). - Revue du Praticien, 1968, Tome XVIII, pages 1665 à 1674.

GROSSMAN L.A., OWNBY F.D., GROSSMAN M., KAPLAN H.J. and WOLFE L.K. - Multiple Myeloma in Brothers.- Journal of the Tennessee State Medical Association, 1963, 56, pages 398 à 400.

HERRELL W.E., RUFF J.D., BAYRD E.D.- Multiple Myeloma

in Siblings.- The Journal of American Medical Association, 1958, 167, pages 1485 à 1487.

HIRSCH W. und SCHWARZ G.- Multiples Myelom bei Geschwistern (Beitrag zur Diagnose, Klinik und Atiologie des Plasmocytoms).- Medizinische Klinik, 1959, 54, pages 1624 à 1626.

LEONCINI D.L. and KORNGOLD L.- Multiple Myeloma in 2 sisters, an immunochemical Study.- Cancer, 1964, 17, pages 733 à 737.

MANDEMA E. et WILDERVANCK L.S.- La maladie de Kahler (myélomes multiples) chez deux soeurs.- Journal de Génétique humaine, 1954, 3, pages 170 à 175.

MANSON D.I.- Multiple Myeloma in sisters.- Scottish Medical Journal, 1961, 6, page 188.

MAWAS C. et BURTIN P.- Les immunoglobulines humaines, surtcture, classification, introduction à la pathologie.- Revue du Praticien, 1968, Tome XVIII, pages 1647 à 1655.

NADEAU L.A., MAGALINI S.I., STEFANINI M.- Familial multiple myeloma.- A.M.A. Archives of Pathology, 1956, 61 pages 101 à 106.

ROBBINS R.- Familial Multiple Myeloma, the tenth reported occurrence.- The American Journal of the Medical Sciences, 1967, 254, pages 848 à 850.

THOMAS T.F.- Multiple Myeloma in Siblings.- New-York State Journal of Medicine, 1964, pages 2.096 à 2.099.

BIBLIOGRAPHIE ANNEXE

ADAMS W.S., ALLEN R.... and LAWRENCE J.S.- Multiple Myeloma. Its Clinical and Laboratory Diagnosis with Emphasis on electrophoretic Abnormalities.- The American Journal of Medicine, 1949, VI, pages 141 à 161.

BAIKIE A.G., JACOBS P.A., Mc BRIDE J.A. and TOUGH I. M.- Cytogenetic Studies in acute leukemia.- Brit. Med. J. 1961, 1, 1564-1571.

BAYRD E.D. et HECK F.J.- Multiple Myeloma. Review of eighty-three proved cases.- J.A.M.A., 1947, 133-147.

BAYREUTHER K.- Chromosomes in primary neoplastic growth.- Nature (London), 1960, 186, 6-9.

BOTTURA C.- Chromosomal abnormalities in multiple myeloma.- Acta. Haemat., 1963, 30, 274-279.

BOTTURA C. and FERRARI I.- Chrosome abnormalities in multiple myeloma.- The Human Chromosome Newsletter, 1962, 7-12.

CASTOLDI G.L., RICCI N., PUNTURIERI F. and BOSI L.- Chromosomal imbalance in plasmocytoma.- Lancet, 1963, 1, 829.

CHADBOURN W.A. and ZINNEMAN H.H.- Serum electrophoretic pattern and morphology of myeloma cells. An attempt at correlation.- Blood, 1955, 10, 1109-1119.

DAS K.C. and AIKAT B.K.- Chromosomal Abnormalities in Multiple Myeloma.- Blood, 1967, 30, 738-748.

GÄNSSLEN M.- Hbd. Erbbiologie des Menschen.- 1940, vol. IV/1. Berlin, Jul. Springer, 468 à 474.

GESCHICKTER C.F., COPELAND M.M.- Multiple myeloma.- Arch. Surg. (Chicago), 1928, 16, 807.

GRUBB R.- Hereditary Gamma Globulin Groups in Man.- Am. J. Hum. Genetics, 1961, 13, 171-174.

HAUSCHKA T.S.- The Chromosomes in ontogeny and oncogeny.- Cancer Res. 21, 1961, 957-974.

HARBOE M. and OSTERLAND C.K., MANNIK M. and KUNKEL H.G.- Genetic Characters of Human Gamma Globulins in Myeloma Proteins.- J. Exp. Med., 1962, 116, 719-738.

HOUSTON E.W., RITZMANN S.E., LEVIT ..C.- Chromosomal Aberrations Common to three types of monoclonal gammopathies.- Blood, 1967, 29, 214-232.

HUNGERFORD D.A. and NOWELL P.C.- Chromosome Studies in human leukemia.- J. Nat. Cancer Inst. 1962, 29, 545-565.

JEROME H.- Aspects génétiques des dysprotéinémies.- Annales Biologiques et Cliniques, 1963, 21, 135-149.

KIOSSOGLOU K.A., MITUS W.J. and DAMESHEK W.- Chromosomal aberrations in acute leukemia.- Blood, 1965, 26, 610-641.

LEWIS F.J.W. and MAC TAGGART M., CROW R.S. and WILLS M.R.- Chromosomal abnormalities in Multiple Myeloma.- Lancet, 1963, 1, 1183-1185.

LEWIS F.J.W., FRASER I.L. and MAC TAGGART M.- An

Abnormal Chromosomal pattern in myelomatis.- Lancet, 1963, 2, 1013.

MAC DOWELL E.C.- J. of Hered., 1937, 28, 131.

Mc KUSICK V.A.- Mandelian inheritance in Man.- Baltimore, The Johns Hopkins Press, 1966, 2365.

MALDONADO T.E., KYLE R.A., BROWN A.L. and BAYRD E.D.- Intermediate cell types and mixed cell proliferation in multiple myeloma : electron microscopic observation (abstract).- Blood, 1965, 26, 687-688.

MASSARI R., FINE J.M. and METAIS R.- Waldenströms' macroglobulinaemia observed in 2 brothers.- Nature, 1962, London, 196, 176-178.

MEYERDING H.W.- Multiple Myeloma.- Radiology, 1925, 5, 132.

RICHMOND H.G., OHNUKI Y. and POMERAT C.M.- Multiple Myeloma, an "in vitro" study.- Brit. J. Cancer, 1961, 15, 692-700.

SALOMON A., FAHEY J.L. and MALMGREN R.A.- Immunohistologic localization of gamma 1 macroglobulins, bêta 2 A myeloma proteins, 6.6. S gamma myeloma proteins and Bence-Jones proteins.- Blood, 1963, 21, 403-423.

SANDBERG A.A., OSHIHARA T., KIKUCHI Y. and CROSS-WHITE L.H.- Chromosomal differences among the acute leukemias.- Ann. N.Y. Acad. Sci., 1964, 113, 663-716.

SELIGMANN M. et BADIN J.- Bêta 2 Macroglobulinémie familiale.- Rev. Franç., Etude clinique et

biologique, 1962, 7, 1107-1111.

SNAPPER L., TURNER L.B. et MOSCOWITZ H.L.- Multiple Myeloma.- Grune und Stratton, New-York, 1953.

STEINBERG A.G. and STAUFFER R. and BOYER S.H.- Evidence of a Gm^{ab} Allele in the Gm System of American Negroes.- Nature, 1960, 188, 169-170.

VALENTINI R., CARARRA R.M., PONTI G. and ERIDANI S.- Investigations on chromosomal pattern in some myeloproliferative disorders.- Xth. Cong. Int. Soc. Haemat., Stockholm A, 3 (Abstract), 1964.